



Hemlibra[®] (emicizumab)

w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką
hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII

Skrócony raport HTA z analizą racjonalizacyjną

Wersja 1.1

Warszawa, maj 2023

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

Cezary Pruszko
tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz
tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>Karolina Dziadek (adres do korespondencji: karolina.dziadek@mahta.pl)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna; • Opis problemu zdrowotnego; • Wytyczne kliniczne; • Aktualna praktyka kliniczna w Polsce.
<p>Patrycja Kasperska</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualna praktyka kliniczna w Polsce; • Opis interwencji; • Opis przeglądu systematycznego; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa. • Podsumowanie i dyskusja.
<p>Michalina Irzyk</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.
<p>Dominika Łabęcka</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uzasadnienie przedstawionej oferty finansowej
<p>Paweł Książek</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie 10	
1. Cel analizy.....	15
2. Populacja	16
2.1. Definicja populacji docelowej	16
2.1. Oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie badania ankietowego i syndykatowego	17
3. Interwencja – lek Hemlibra® (emicizumab).....	25
4. Przegląd systematyczny	27
5. Badania włączone	30
6. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie wyników badania <i>HAVEN 3</i>	42
6.1. Roczny wskaźnik krwawień	43
6.1.1. Grupa A vs C.....	44
6.1.2. Grupa B vs C.....	46
6.1.3. Grupa D vs wyniki z badania nieinterwencyjnego	48
6.1.4. Grupa A, B, C, D – wyniki zbiorcze	50
6.2. Występowanie krwawień.....	50
6.2.1. Grupa A vs C.....	50
6.2.2. Grupa B vs C.....	54
6.2.3. Grupa D vs wyniki z badania nieinterwencyjnego	57
6.2.4. Grupa A, B, C, D – wyniki zbiorcze	59
6.3. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych.....	59

6.4.	Jakość życia	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
6.4.1.	Kwestionariusz Haem-A-QoL	60
6.4.2.	Kwestionariusz Haem-A-QoL – wyniki zbiorcze z badań <i>HAVEN 3</i> i <i>HAVEN 4</i>	67
6.4.3.	Kwestionariusz EQ-5D-5L.....	70
6.5.	Zadowolenie z leczenia	72
6.5.1.	Ocena w ramach ankiety EmiPref.....	72
6.5.2.	Ocena w ramach kwestionariusza SQ-ISHI.....	74
6.5.3.	Nieobecność w pracy.....	76
6.6.	Hospitalizacja	79
6.7.	Zabiegi chirurgiczne	81
5.	Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie wyników badania <i>McCary 2021</i>	83
6.	Ocena skuteczności na podstawie abstraktów konferencyjnych	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
6.1.	<i>ab. konf. Hay 2022</i>	95
6.2.	<i>ab. konf. Van Der Zwet 2022</i>	98
6.3.	<i>ab. konf. Batt 2021</i>	99
6.4.	<i>ab. konf. Cockerham 2021</i>	99
7.	Ocena bezpieczeństwa emicizumabu na podstawie wyników badania <i>HAVEN 3</i>	101
7.1.	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki.....	102
7.1.1.	Zgon.....	102
7.1.2.	Zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane ze stosownym leczeniem (w tym ciężkie)	104
7.1.3.	Powstanie nowych inhibitorów	109
7.2.	Grupa A i B vs C.....	111

8.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	114
8.1.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Hemlibra®.....	118
8.1.1.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	118
8.1.2.	Częstość występowania zdarzeń/ działań niepożądanych.....	120
8.1.3.	Opis wybranych działań niepożądanych	122
6.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	123
6.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu <i>EMA 2019</i>	125
7.	Uzasadnienie dla przedstawionej oferty finansowej	127
8.	Załączniki	137
9.1.	Przegląd systematyczny	148
9.1.1.	Strategia wyszukiwania.....	148
9.1.2.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	150
9.1.3.	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	151
9.1.4.	Selekcja publikacji wg schematu PRISMA	152
9.1.5.	Publikacje wykluczone	154
9.1.	Charakterystyka badań włączonych do analizy	163
9.1.2.	<i>HAVEN 3</i>	163
9.1.3.	<i>HAVEN 4</i>	168
9.1.4.	<i>McCary 2020</i>	170
9.1.5.	<i>Ab. konf. Hay 2022</i>	177
9.1.6.	<i>ab. konf. van Der Zwet 2022</i>	178
9.1.7.	<i>ab. konf. Batt 2021</i>	179
9.1.8.	<i>ab. konf. Cockerham 2021</i>	180

9.2. Wyniki skuteczności w podgrupach z badania <i>HAVEN 3</i>	182
9.2.1. <i>Roczny wskaźnik krwawień</i>	187
9.3. Skale oceny jakości badań.....	191
10. Spis tabel	193
11. Spis rysunków	197
12. Bibliografia.....	198

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AHCDO	ang. <i>Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation</i> – australijska organizacja medyczna zajmująca się problemem hemofilii
AICE	wł. <i>L'Associazione Italiana Centri Emofilia</i> – Stowarzyszenie ośrodków leczenia hemofilii we Włoszech
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
aPCC	ang. <i>activated prothrombin complex concentrates</i> – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny
APCD	ang. <i>all-payer claims database</i> -- baza danych wniosków od wszystkich płatników
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BPA	ang. <i>by-passing agents</i> – czynniki omijające inhibitor
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDAVP	ang. <i>1-desamino-8-D-arginine vasopressin</i> – desmopresyna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMI	emicizumab
EQ-5D-5L	ang. <i>five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> – Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen
FFP	ang. <i>fresh frozen plasma</i> – świeżo mrożone osocze
FVIII	ang. <i>factor VIII</i> – czynnik VIII
Haem-A-QoL	ang. <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ITI	indukcji tolerancji immunologicznej

Skrót	Rozwinięcie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVRS/IWRS	ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej
j.B./ml	jednostki Bethesda w mililitrze
j.m.	jednostki międzynarodowe
kg mc.	kilogram masy ciała
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
MASAC	ang. <i>Medical and Scientific Advisory Council</i> – Komitet Doradczy ds. Medycznych i Naukowych
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	ang. <i>Nordic Hemophilia Council</i> – rada ds. postępowania w hemofilii obejmująca terytorium 5 krajów nordyckich
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCC	ang. <i>prothrombin complex concentrate</i> – koncentrat czynników zespołu protrombiny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
RCKiK	Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
rF	ang. <i>recombinant factor</i> – rekombinowany czynnik krzepnięcia

Skrót	Rozwinięcie
RR	ang. <i>rate ratio</i> – współczynnik częstości
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SQ-ISHI	ang. <i>Satisfaction Questionnaire - Intravenous Subcutaneous Hemophilia Injection</i> – kwestionariusz satysfakcji dotyczący zastosowania u chorych na hemofilię dożylnych lub podskórnych iniekcji
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WFH	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i> – Światowa Federacja Hemofilii

Streszczenie

<p>CEL ANALIZY</p>	<p>W Polsce leczenie chorych na hemofilię prowadzone jest w ramach dwóch programów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023;</i> • <i>Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67) – Załącznik B.15. i Załącznik B.94.</i> <p>Głównym celem <i>Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne</i> jest zapewnienie opieki i poprawa standardu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne.</p> <p>Ośrodki leczenia hemofilii w Polsce zwróciły się do Rady <i>Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne</i> z prośbą o refundację produktu leczniczego Hemlibra® u chorych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem. Wnioskodawca przychylając się do prośby o umożliwienie stosowania emicizumabu ww. populacji zdefiniowanej przez ośrodki leczenia hemofilii, przedstawił Ministerstwu Zdrowia ofertę finansową dla produktu leczniczego Hemlibra®.</p> <p>Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hemlibra® (EMI, emicizumab) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach <i>Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne</i>.</p>
<p>POPULACJA</p>	<p>Hemofilia A jest wrodzonym, ciężkim zaburzeniem, w przebiegu którego krew chorego nie krzepnie prawidłowo. U zdrowej osoby, gdy występuje krwawienie, czynnik VIII łączy czynniki krzepnięcia IXa i X, co jest niezbędne do wytworzenia się skrzepu krwi, powstrzymującego krwawienie. Osoby z hemofilią A cierpią na całkowity brak lub nie mają wystarczającej ilości czynnika krzepnięcia VIII. Prowadzi to do niekontrolowanego i często samoistnego krwawienia. W zależności od stopnia nasilenia hemofilii, osoby z hemofilią A mogą krwawić m.in. do stawów lub mięśni. Krwawienia te często powodują ból i mogą prowadzić do przewlekłego obrzęku, deformacji, zmniejszonej ruchliwości i powodować uszkodzenie stawów. Oprócz wpływu na jakość życia danej osoby, krwawienia te mogą zagrażać życiu, jeśli występują do ważnych narządów, takich jak mózg.</p> <p>Kształt populacji docelowej został szczegółowo określony przez ośrodki leczenia hemofilii, które wystosowały prośbę o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora.</p> <p><u>Populacja docelowa obejmuje chorych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, która spełnia następujące kryteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się: <ol style="list-style-type: none"> a) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/niemożliwego dostępu żylnego, lub b) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance np. ECOG większy/ równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepota, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub c) brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub d) nietolerancję preparatów czynnika VIII. 2. Poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub b) wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub c) każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie. <p>Biorąc pod uwagę powyższe kryteria populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie czynnika VIII</p>

- **HAVEN 7** – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, fazy III.
- **Escobar 2023** – badanie obserwacyjne, retrospektywne na podstawie danych zebranych z amerykańskiego systemu APCD (ang. *all-payer claims database* -- baza danych wniosków od wszystkich płatników).
- **McCary 2020** – badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe.
- abstrakty konferencyjne dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej – *ab. konf. Wall 2023, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Van Der Zwet 2022, ab. konf. Batt 2021 i ab. konf. Cockercham 2021*;

Nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną. Ww. badania obejmują populację szerszą (chorzy z ciężką hemofilią A bez inhibitora). Fakt ten nie powinien stanowić ograniczenia we wnioskowaniu o wysokiej wartości klinicznej emicizumabu. W niniejszym raporcie zaprezentowano bowiem efekt netto leczenia emicizumabem względem braku profilaktyki oraz porównania wyników po leczeniu emicizumabem z wynikami przed leczeniem emicizumabem.

Ocena parametrów klinicznych związanych z krwawieniami

Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących w badaniu *HAVEN 3* emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg co tydz. (grupa A) i chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg co tydz. (grupa B) był odpowiednio **o 96% i 97% niższy niż w grupie niestosującej profilaktyki**, a różnica między grupami była **istotna statystycznie** (p-wartość wynosiła <0,001). Podobne wyniki w odniesieniu do rocznego wskaźnika krwawień wykazano także w przypadku większości rozpatrywanych w badaniu podgrup chorych i dla drugorzędowych punktów końcowych.

W badaniu *HAVEN 3* brak krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII odnotowano u około 56 % chorych stosujących EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki oraz u 60% chorych stosujących EMI w dawce 3 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki. Dla porównania w grupie bez profilaktyki, braku krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII nie wykazano u żadnego chorego, co oznacza, że u wszystkich chorych w grupie C wystąpiły krwawienia wymagające leczenia czynnikiem VIII. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grup stosujących EMI.

Analiza częstości występowania krwawień wśród chorych uczestniczących uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym, wykazała, iż roczny wskaźnik leczonych krwawień po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki był istotnie statystycznie niższy o 68% niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (p-wartość wynosiła <0,001). Również roczny wskaźnik wszystkich krwawień u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki był istotnie statystycznie niższy o 63% niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym.

Analiza danych z badania *HAVEN 3* dla chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym, wskazuje także iż nie więcej niż 3 krwawienia leczone czynnikiem VIII występowały częściej w grupie stosującej EMI w ramach profilaktyki (91,7% chorych) niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (72,9% chorych), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Niska wartość parametru NNT¹ świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono również wyniki zbiorcze dla wszystkich grup leczonych emicizumabem w ramach badania *HAVEN 3*, które obejmowały długi okres obserwacji. Redukcja rocznego wskaźnika krwawień leczonych utrzymywała się w długim horyzoncie czasowym, **aż do 168. tyg.** Co więcej, u większości chorych (> 90%) odnotowano ustąpienie krwawień w stawach docelowych.

Wyniki uzyskane z badań obserwacyjnych określono jako zbieżne z wynikami badania *HAVEN 3*. **We wszystkich badaniach raportowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień**

¹ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

	<p>podczas leczenia EMI vs przed leczeniem EMI (porównanie <i>pre-test</i> vs <i>post-test</i>). Lek określono jako wysoce skuteczny we wszystkich analizowanych populacjach tj. chorych <18 r.ż., chorych ≥ 18 r.ż. oraz populacji niemowlęcej (≤ 12 mies.).</p> <p>Ponadto, porównanie kohorty, która zmieniła leczenie na EMI oraz kohorty która nie zmieniła leczenia na EMI w populacji z aktywnymi krwawieniami do stawów docelowych wg kryteriów ISTH dowodzą, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy nie zmienili leczenia na EMI, wykazywali <u>istotne statystycznie</u> zwiększenie liczby stawów docelowych w porównaniu z chorymi, którzy zmienili leczenie na EMI; • chorzy, którzy zmienili leczenie na EMI, wykazali <u>istotną statystycznie</u> wyższą redukcję liczby stawów docelowych w porównaniu z osobami, które nie zmieniły leczenia. <p>Biorąc pod uwagę, że częste krwawienia do stawów wymagają u chorych hospitalizacji, można wnioskować, że zastosowanie EMI może wpłynąć na zmniejszenie liczby hospitalizacji.</p> <p>Ocena jakości życia</p> <p>Istotny statystycznie i klinicznie korzystny wpływ EMI stosowanego w ramach profilaktyki odnotowano także w zakresie jakości życia chorych związanej ze stanem zdrowia. W czasie trwania badania <i>HAVEN 3</i> (wyniki dla 25. tyg.) u większego odsetka chorych w grupie A i B (tj. chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki) niż w grupie C (tj. chorych bez profilaktyki) odnotowano istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL² i poprawę wyniku w domenie zdrowia fizycznego. Różnice między grupami dla wyniku w domenie zdrowia fizycznego były istotne statystycznie, a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.</p> <p>Długookresowe dane zbiorcze z badań <i>HAVEN 3</i> i <i>HAVEN 4</i> potwierdziły, że poprawa średniego wyniku całkowitego oraz wyniku w domenie zdrowia psychicznego i oceny leczenia wg kwestionariusza Haem-A-QoL utrzymała się przez cały okres obserwacji aż do 73 tyg.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa terapii</p> <p><u>Wyniki badania <i>HAVEN 3</i> wskazują ponadto, iż EMI jest bezpieczną opcją terapeutyczną.</u> W badaniu <i>HAVEN 3</i> nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, najczęściej u chorych występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Odnotowane w badaniu reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały 1. lub 2. stopień nasilenia i nie wymagały przerwania leczenia lub modyfikacji dawki. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku mikroangiopatii zakrzepowej lub zdarzeń zakrzepowych.</p>
<p>UZASADNIENIE DLA PRZEDSTAWIONEJ OFERTY FINANSOWEJ</p>	<p>[REDAKCE]</p> <p>Wnioskodawca przychylając się do prośby o umożliwienie stosowania emicizumabu przez chorych bez inhibitora, wyrażonej przez ośrodki leczenia hemofilii przedstawił ofertę finansową, która umożliwi bardziej efektywne wykorzystanie budżetu w celu poprawy skuteczności leczenia, a tym samym poprawy jakości życia chorych z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem.</p> <p>[REDAKCE]</p> <p>[REDAKCE]</p> <p>[REDAKCE]</p> <p>[REDAKCE]</p> <p>[REDAKCE]</p>

² ang. *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią

	 The content of this table is redacted with black bars. The redaction consists of approximately 10 horizontal bars of varying lengths, covering the entire text area of the table.
--	--

1. Cel analizy

W Polsce leczenie chorych na hemofilię prowadzone jest w ramach dwóch programów:

- *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023;*
- *Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10³ D 66, D 67) – Załącznik B.15. i Załącznik B.94.*

Głównym celem *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne* jest zapewnienie opieki i poprawa standardu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hemlibra® (EMI, emicizumab) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*.

W związku z tym w ramach niniejszego opracowania zostanie:

- Określona wartość kliniczna leku Hemlibra® w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII na podstawie badań klinicznych oraz badań z rzeczywistej praktyki klinicznej;
- zaprezentowane uzasadnienie dla przedstawionej oferty finansowej.

³ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

2. Populacja

2.1. Definicja populacji docelowej

Obecnie dostępne leczenie w Polsce nie pozwala na zapewnienie wszystkim chorym z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII osiągnięcia głównego celu terapeutycznego jakim jest zahamowania krwawień. Taki stan rzeczy wynika w dużej mierze z faktu, iż nie są finansowane ze środków publicznych rekomendowane przez międzynarodowe wytyczne kliniczne (WFH 2020) nowoczesne terapie.

Kształt populacji docelowej został szczegółowo określony przez ośrodki leczenia hemofilii, które wystosowały prośbę o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora. Niniejsze opracowanie dotyczy subpopulacji chorych, która spełnia następujące kryteria:

1. Powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się:
 - e) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/niemożliwego dostępu żylnego, lub
 - f) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance np. ECOG większy/ równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub
 - g) brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub
 - h) nietolerancję preparatów czynnika VIII.
2. Poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:
 - d) trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub
 - e) wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub
 - f) każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.

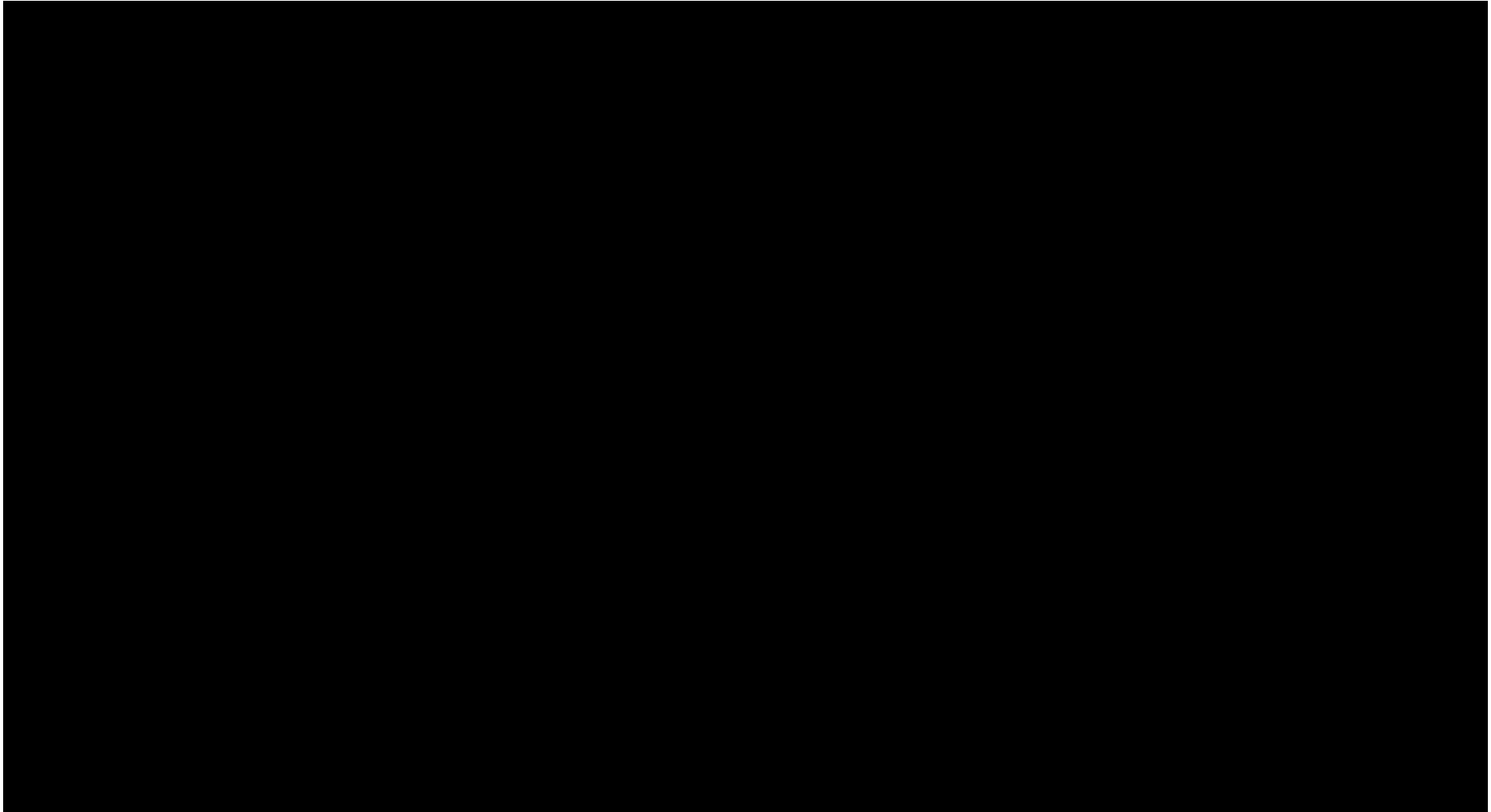
Biorąc pod uwagę powyższe kryteria populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie czynnika VIII nie jest możliwe lub klinicznie wskazane. W związku z powyższym jest to populacja szczególnie obciążona, u której istnieje silna niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznej, refundowanej opcji terapeutycznej.

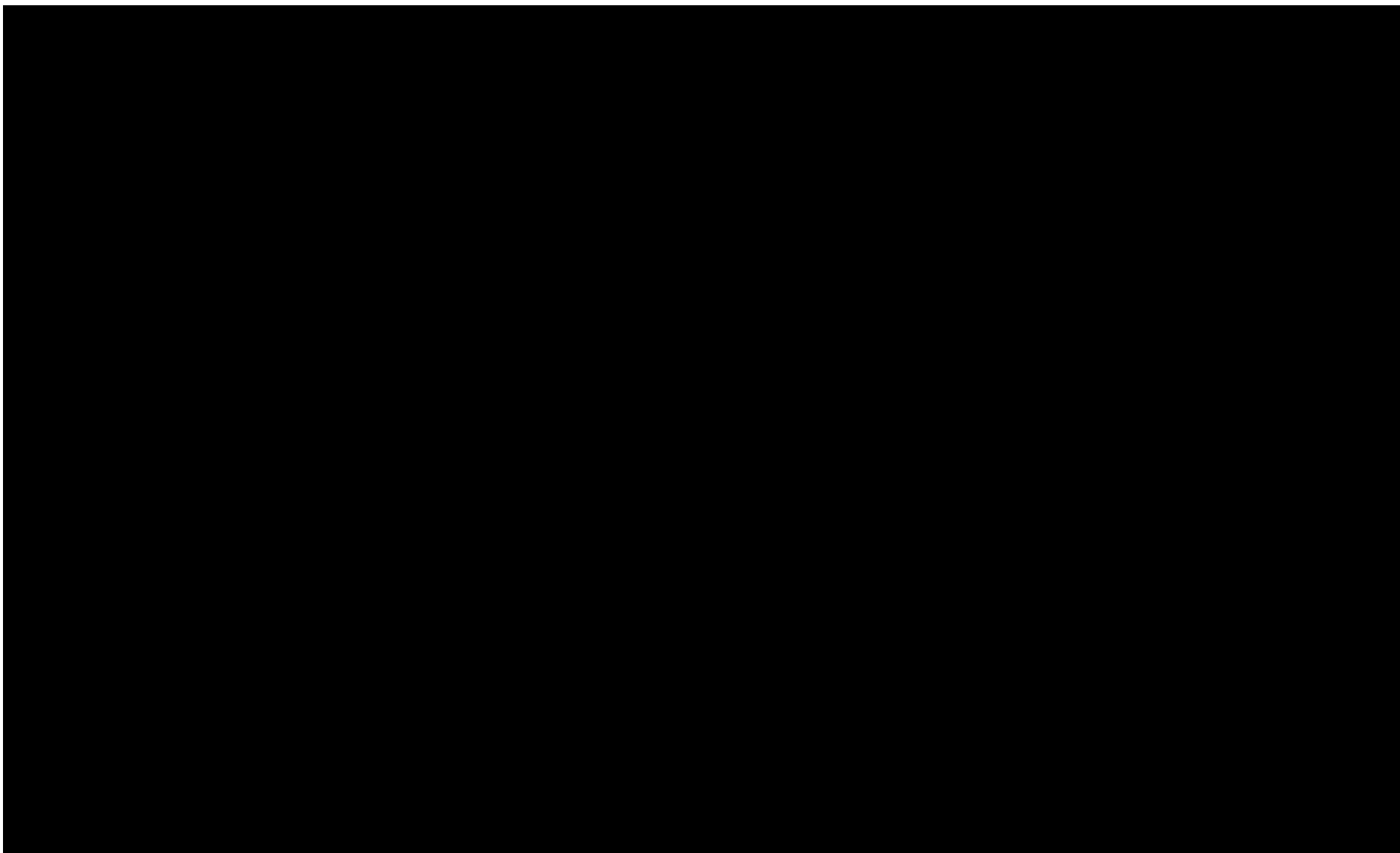
[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

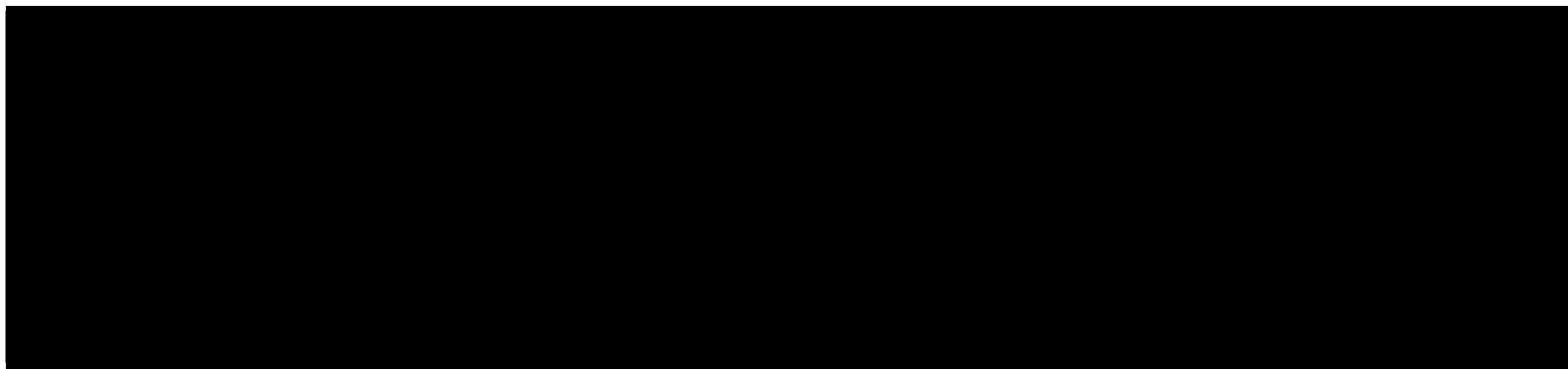
Tabela 1.



Tabela 2.







[Redacted text block]

[Redacted text block]

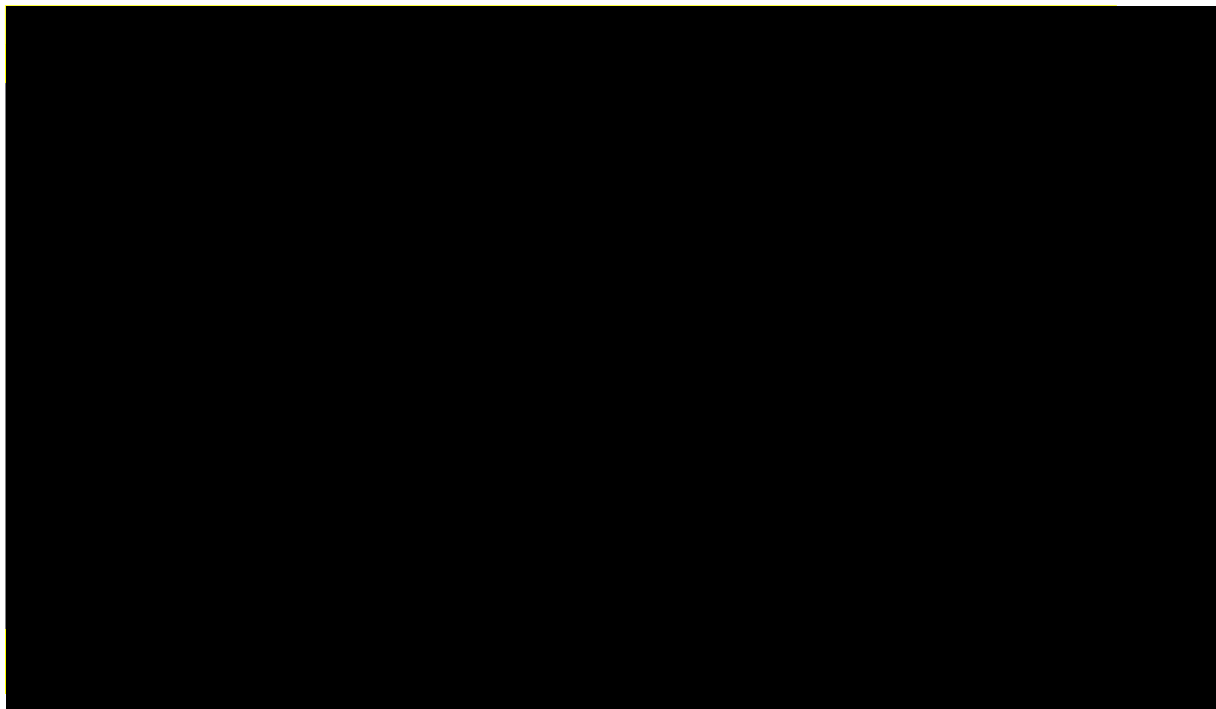
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3.

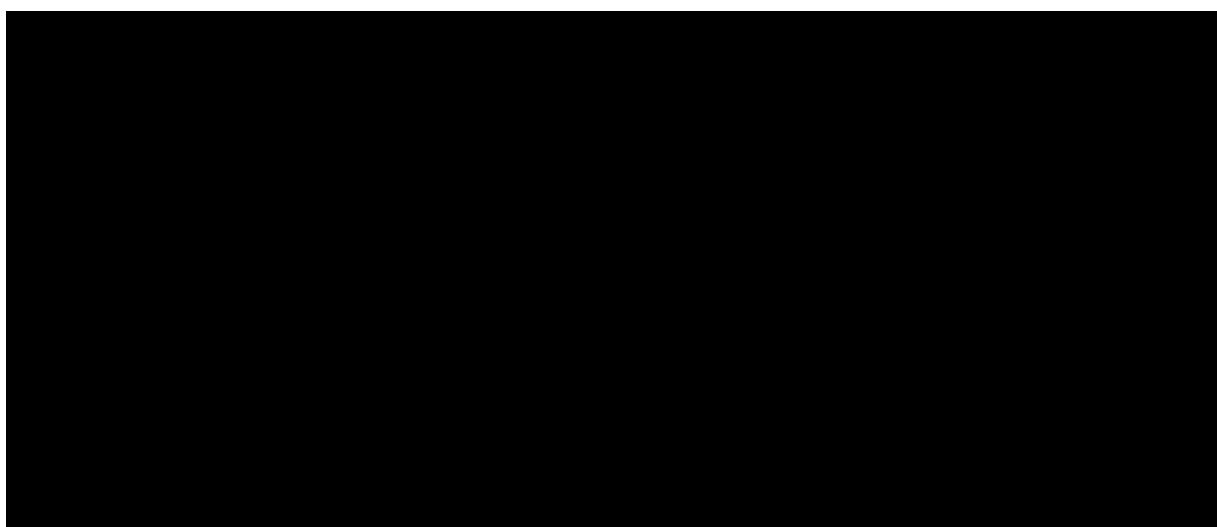


[Redacted text]



Tabela 4.





3. Interwencja –Hemlibra® (emicizumab)

Produkt leczniczy Hemlibra® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 lutego 2018 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration GmbH.

Produkt leczniczy Hemlibra® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań (30 mg/ml i 150 mg/ml).

Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i chorego/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.

Dawkę dla chorego (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:

- Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie: Masa ciała chorego (kg) x dawka (3 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania;
- Następnie dawka podtrzymująca wynosząca albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, od 5. tygodnia i dalej: Masa ciała chorego (kg) x dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania.

Należy zaznaczyć, że trzy dopuszczalne schematy dawkowania leku, podawanego podskórnie: raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz na miesiąc, zapewniają bardziej efektywne leczenie w porównaniu do aktualnie stosowanych alternatyw, przy dużo niższej częstotliwości iniekcji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji na podstawie *ChPL Hemlibra®*.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra®

<p>Zarejestrowane wskazania</p>	<p>Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):</p> <ul style="list-style-type: none"> • z inhibitorami czynnika VIII; • bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje: <ul style="list-style-type: none"> • ciężka postać choroby (FVIII < 1%); • umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.
<p>Mechanizm działania</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie, kod ATC (klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna): B02BX06</p> <p>Mechanizm działania: Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, w celu odtworzenia czynności brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy. Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z czynnikiem VIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów czynnika VIII.</p>

<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia.</p> <p>Stosowanie (także w rutynowej profilaktyce) leków omijających (np. aPCC i rFVIIa) należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra®.</p> <p>Profilaktykę czynnikiem VIII (FVIII) można kontynuować przez pierwsze 7 dni leczenia produktem leczniczym Hemlibra®.</p> <p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Schemat leczenia dawkami nasycającymi jest taki sam, niezależnie od schematu leczenia dawkami podtrzymującymi.</p> <p>Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i chorego/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.</p> <p>Dawkę dla chorego (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie: Masa ciała chorego (kg) x dawka (3 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania; • Następnie dawka podtrzymująca wynosząca albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. Raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, od 5. tygodnia i dalej: Masa ciała chorego (kg) x dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania <p>Całkowitą objętość produktu leczniczego Hemlibra®, jaką należy wstrzyknąć podskórnie oblicza się w następujący sposób: całkowita ilość (mg) emicizumabu, jaką należy podać ÷ stężenie leku w fiolece (mg/ml) = całkowita objętość produktu leczniczego Hemlibra® (ml), jaką należy wstrzyknąć.</p> <p>Nie należy łączyć roztworów produktu leczniczego Hemlibra® o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w tej samej strzykawce.</p> <p>W jednym wstrzyknięciu nie należy podawać objętości leku przekraczającej 2 ml. Produkt leczniczy Hemlibra®, jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki.</p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Hemlibra®.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Hemlibra®, jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego; należy przy tym zachować odpowiednią, aseptyczną technikę podania. Wstrzyknięcia należy wykonywać tylko w zalecanych miejscach na ciele: w brzuch, zewnętrzną górną część ramion i uda.</p> <p>Podawanie leku we wstrzyknięciu podskórnym w górną zewnętrzną część ramienia powinno być wykonywane przez opiekuna chorego lub fachowy personel medyczny. Zmiana miejsc podawania leku może pomóc w zapobieganiu lub łagodzeniu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podskórnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Hemlibra®, nie należy wykonywać w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała, a także w miejsca pokryte znamionami lub bliznami. Podczas leczenia najlepiej, by inne produktu lecznicze podawane podskórnie były wstrzykiwane w inne miejsca na ciele.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności</p>	<p>Omówiono szczegółowo w rozdziale 8.1.1</p>
<p>Monitorowanie</p>	<p>Chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® należy monitorować pod kątem wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania aPCC. Chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC. Jeśli chory otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 j./kg mc i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Hemlibra®

4. Przegląd systematyczny

W celu określenia wartości klinicznej emicizumabu w populacji chorych z hemofilią A bez inhibitora przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane.

Przeszukano również materiały konferencyjne z corocznych kongresów Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, ang. *American Society of Hematology*), Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Hemofilii i Chorób Pokrewnych (EAHAD, ang. *European Association for Haemophilia and Allied Disorders*).

Przegląd został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, a trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 6.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Profilaktyka krwawień u osób chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII (wszystkie grupy wiekowe). Szczegółowy opis populacji docelowej zaprezentowano w Rozdziale 2.1.</p> <p>Komentarz 1: Biorąc pod uwagę, że populacja docelowa obejmuje szczególną grupę chorych, zdecydowano o włączaniu badań z udziałem szerszej populacji chorych tzn. chorych na hemofilię A bez inhibitora czynnika VIII.</p> <p>Komentarz 2: W raporcie nie będą uwzględniane badania, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska np. wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy z inhibitorem A, populacja mieszana tj. chorzy na hemofilię A z oraz bez inhibitora, dla której przedstawiono wyniki łącznie.</p>
Interwencja	<p>Zgodnie z ChPL Hemlibra®: Emicizumab podawany jest w ramach iniekcji podskórnych. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, albo 	<p>Inna niż wymieniona.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie. 	
Komparatory	Brak profilaktyki krwawień.	Nie zgodne z założonymi.
	Koncentraty czynnika krzepnięcia VIII stosowane aktualnie w praktyce klinicznej w Polsce. Komentarz 1: Uwzględniając charakterystykę populacji docelowej formalnie czynnika VII nie stanowi komparatora dla emicizumabu, jednak w celu pełnego zobrazowania wartości klinicznej EMI postanowiono uwzględnić w opracowaniu wyniki również dla takiego porównania.	Nie zgodne z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczna częstość krwawień; jakość życia związana ze stanem zdrowia; nieobecność w pracy; hospitalizacja; zabiegi chirurgiczne; zadowolenie z leczenia; profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz 1: W przypadku badań jednoramiennych lub badań obserwacyjnych porównujących różne kohorty (np. kohorta chorych na hemofilię A z inhibitorem vs kohorta chorych na hemofilię bez inhibitora), wykluczano badania, w których nie przedstawiono zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (za wyjątkiem badań w populacji niemowlęcej).</p>	Nie zgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne. 	Opracowania pogładowe, opisy przypadków.
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	Przeglądy systematyczne.	Przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne opublikowane na stronie ASH, ISTH lub EAHAD od 2021 roku.	Nie zgodny z założonymi.
Podetap II – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap III – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa ocenianej interwencji)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

5. Badania włączone

5.1. Przeglądy systematyczne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (*Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 4.

Wnioski autorów są zbieżne w wnioskami zaprezentowamy w ramach niniejszej analizy. Emicizumab istotnie redukuje roczny wskaźnik krawień w porównaniu z brakiem profilaktyki krwawień.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 13.3 i 13.4.

5.2. Badania pierwotne

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono następujące badania pierwotne:

- **HAVEN 3** - badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III. Do ekstrakcji wyników wykorzystano następujące źródła danych: publikacje *Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Skinner 2021, dokument EMA 2019*.
- **HAVEN 4** – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III. Badanie *HAVEN 4* zostało uwzględnione w analizie, ponieważ do niniejszego raportu włączono wyniki długookresowe dotyczące jakości życia dla danych zagregowanych z badania *HAVEN 3* z wynikami z badania *HAVEN 4* (publikacja *Skinner 2021*).
- **HAVEN 6** – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, fazy III.
- **HAVEN 7** – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, fazy III.
- **McCary 2020** – badanie obserwacyjne, prospektywne, wielośrodkowe.
- **Escobar 2023** – badanie obserwacyjne, retrospektywne na podstawie danych zebranych z amerykańskiego systemu APCD (ang. *all-payer claims database* - baza danych wniosków od wszystkich płatników).

- **abstrakty konferencyjne dotyczące z rzeczywistej praktyki klinicznej** – *ab. konf. Wall 2023, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Van Der Zwet 2022, ab. konf. Batt 2021 i ab. konf. Cockercham 2021.*

Nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną. Ww. badania obejmują populację szerszą (chorzy z ciężką hemofilią A bez inhibitora). Fakt ten nie powinien stanowić ograniczenia we wnioskowaniu o wysokiej wartości klinicznej emicizumabu. W niniejszym raporcie zaprezentowano bowiem m.in. efekt netto leczenia emicizumabem względem braku profilaktyki oraz porównania wewnątrz grupy (wyniki po leczeniu emicizumabem vs wyniki przed leczeniem emicizumabem).

HAVEN 3

Badanie *HAVEN 3* to randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie III fazy z udziałem chorych z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII, w którym m.in. porównano skuteczność i/lub bezpieczeństwo:

- emicizumabu s.c. raz w tygodniu w dawce 1,5 mg/kg m. c. w ramach profilaktyki vs brak profilaktyki;
- emicizumabu s.c. raz na 2 tygodnie w dawce 3 mg/kg m. c. w ramach profilaktyki vs brak profilaktyki;
- emicizumabu s.c. raz w tygodniu w dawce 1,5 mg/kg m. c. vs profilaktyka z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII (chorzy uczestniczący w badaniu nieinterwencyjnym) – porównanie wewnątrz grupy (*inpatient*).

Do badania *HAVEN 3* włączano chorych z badania nieinterwencyjnego NCT02476942. Było to badanie obserwacyjne, prospektywne, które umożliwiło bezpośrednie i dokładne porównanie wcześniejszych wyników leczenia po zastosowaniu u chorych na hemofilię A (powikłaną lub niepowikłaną inhibitorem) czynników omijających lub koncentratów czynnika krzepnięcia VIII względem profilaktyki z zastosowaniem EMI w badaniu *HAVEN 3*. W badaniu nieinterwencyjnym zebrano szczegółowe, rzeczywiste dane dotyczące krwawień i bezpieczeństwa z kohorty chorych na hemofilię A stosujących czynniki omijające lub koncentraty czynnika krzepnięcia VIII, podawane „na żądanie” lub w ramach profilaktyki (zgodnie z lokalną, rutynową praktyką). Chorzy z badania nieinterwencyjnego mogli następnie uczestniczyć m.in. w badaniu *HAVEN 3* (o ile spełnili kryteria włączenia).

Chorych, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”, zrandomizowano⁴ (z zastosowaniem metody permutowanych bloków) w stosunku 2:2:1 do grupy:

- A, w której chorzy otrzymywali podskórnie EMI w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień (po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień);
- B, w której chorzy otrzymywali podskórnie EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg m. c./2 tygodnie (po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień);
- C, w której chorzy nie otrzymywali profilaktyki EMI;⁵

Dodatkowo w badaniu wydzielono grupę D, do której przydzielono chorych, u których uprzednio zastosowano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane w ramach profilaktyki. W grupie D chorzy w badaniu *HAVEN 3* otrzymywali EMI podawany w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/ kg m. c./ tydzień (po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień).

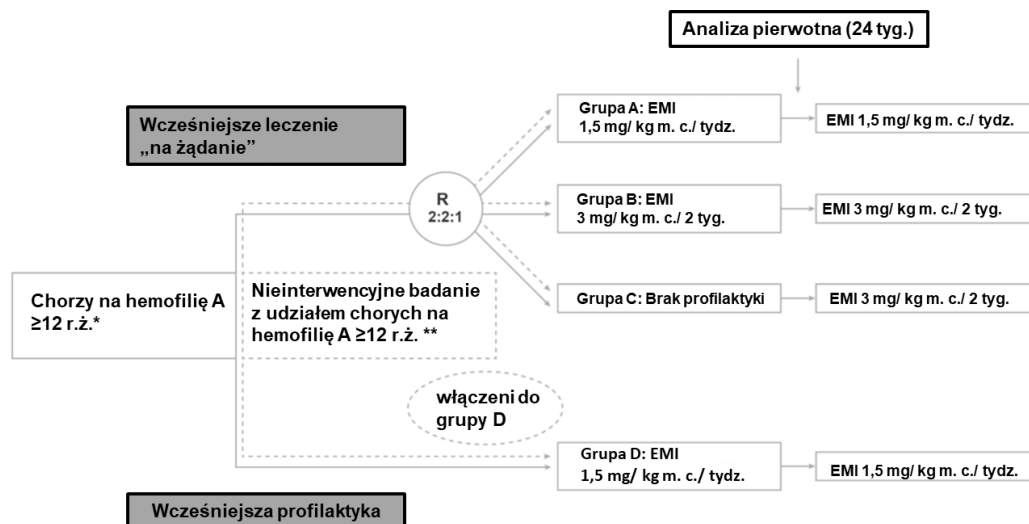
Chorzy uczestniczący w badaniu mogli otrzymać „na żądanie” czynnik VIII w razie potrzeby w dawce wyznaczonej przez badacza (w przypadku wystąpienia krwawienia).

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat przydziału chorych do grup w badaniu *HAVEN 3*.

⁴ Chorzy w grupie D zostali przydzieleni bez randomizacji.

⁵ Chorzy przydzieleni do grupy C mogli otrzymać EMI w ramach profilaktyki po ukończeniu co najmniej 24 tygodni badania *HAVEN 3* (pozostając w badaniu w grupie C).

Rysunek 1.
Schemat przydziału chorych do grup w badaniu *HAVEN 3*



*Chorzy na hemofilię A niepowikłaną inhibitorem, stosujący uprzednio leczenie „na żądanie” lub profilaktyczne z zastosowaniem czynnika VIII.

**W badaniu podawano czynnik VIII w ramach profilaktyki lub „na żądanie”.

Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień (w grupie A i D), w dawce 3 mg/kg m. c./2 tygodnie (w grupie B i w grupie C - po zmianie), a jeśli wystąpiły u chorego co najmniej 2 spontaniczne istotne klinicznie krwawienia po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej EMI (ang. *loading-dose period*) u chorych w grupie A i B oraz C (po zmianie), chorzy mogli rozpocząć stosowanie dawki wynoszącej 3,0 mg/kg m. c./tydzień. W grupie D była możliwość zwiększenia dawki do 3,0 mg/kg m. c./tydzień po wystąpieniu drugiego kwalifikującego się krwawienia.

W badaniu *HAVEN 3* dla chorych z grupy D, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym przedstawiono wyniki analizy, w której porównano dane po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w badaniu *HAVEN 3* względem wyników po zastosowaniu koncentratów czynnika krzepnięcia VIII podawanego w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym.

HAVEN 4

Wyniki dla badania *HAVEN 4* zaprezentowane w literaturze nie spełniają kryterium populacji, ponieważ obejmowały populację łączną z badania (chorzy z inhibitorem oraz chorzy inhibitora). Pomimo, że kohorta chorych z hemofilią A bez inhibitora została wyodrębniona w analizie w podgrupach (publikacja *Pipe 2019*), to zaprezentowany wynik nie pozwolił na odniesienie

skuteczności leczenia EMI względem momentu przed leczeniem EMI. Badanie *HAVEN 4* zostało jednak uwzględniono w niniejszej analizie, ponieważ do raportu włączono zbiorczą analizę wyników z badań *HAVEN 3* i *HAVEN 4* (publikacja *Skinner 2021*) uwzględniającą wyłącznie wyniki dla kohorty chorych bez inhibitora. Ze względu na dostępność danych długookresowych dot. jakości życia zdecydowano o włączeniu publikacji *Skinner 2021*.

Badanie *HAVEN 4* to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne III fazy z udziałem 41 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku ≥ 12 lat i > 40 kg) z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami omijającymi lub preparatami czynnika VIII. Chorzy otrzymywali profilaktykę emicizumabem – w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie.

HAVEN 6

Badanie *HAVEN 6* to eksperymentalne, wieloośrodkowe, badanie III fazy z udziałem chorych z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII.

HAVEN 7

W analizie uwzględniono abstrakt konferencyjny do badania *HAVEN 7* – badania eksperymentalnego fazy IIIb – *ab. konf. Pipe 2022*. W populacji uczestniczyły dzieci w wieku ≤ 12 miesięcy.

Escobar 2023

Badanie *Escobar 2023* to badanie obserwacyjne, retrospektywne na podstawie danych z systemu APCD, który zbiera dane z ok. 80% systemów opieki zdrowotnej w USA. W badaniu przedstawiono wyniki w czasie stosowania czynników FVIII oraz po zmianie leczenia czynnikami FVIII na emicizumab.

McCary 2020

Badanie *McCary 2020* to badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe. Chorzy z hemofilią A, wcześniej leczeni EMI zostali włączeni do badania i przydzieleni do grup na podstawie obecności lub braku inhibitora czynnika VIII. Chorzy w wieku < 12 lat bez inhibitora byli analizowani jako oddzielna kohorta. W badaniu przedstawiono analizę wyników leczenia po zastosowaniu EMI vs przed zastosowaniem EMI (analiza w obrębie 1 grupy).

Materiały konferencyjne

Do analizy włączono również materiały konferencyjne opisujące rzeczywistą praktykę kliniczną tj. *ab. konf. Wall 2023*, *ab. konf. Hay 2022*, *ab. konf. Van Der Zwet 2022*, *ab. konf. Batt 2021* i *ab. konf. Cockerham 2021*, w których porównano wyniki leczenia po zastosowaniu EMI vs przed zastosowaniem EMI (analiza w obrębie 1 grupy).

W przypadku abstraktów konferencyjnych odstąpiono od oceny jakości badania. Ze względu na formę publikacji, abstrakty konferencyjne nie zostały opisano szczegółowe, a więc wykonanie pełnej oceny badania wg odpowiedniej skali jest znacznie ograniczone.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w załączniku 13.2.

W tabeli poniżej przedstawiono skrócone charakterystyki badań włączonych.

Tabela 7.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁶	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
HAVEN 3	Randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie III fazy IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	Analiza pierwotna: 15.09.2017 r. Dane długookresowe ⁷ : 4.10.2018 r.	Młodzież (od 12 r.ż.) i dorośli (w tym chorzy uczestniczący uprzednio w nieinterwencyjnym badaniu <i>NCT02476942</i>), z wrodzoną ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (miano przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII < 0,6 jednostek Bethesda w mililitrze) i u których uprzednio podawano koncentrat czynnika VIII w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie”.	<p>Grupa A (N=36) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”.</p> <p>Grupa B (N= 35) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”.</p> <p>Grupa C (N=18) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”.</p> <p>Grupa D (N=63) – chorzy, u których uprzednio zastosowano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki.</p>	<p>Grupa A (≥ 24 tyg. badania) EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/ kg m. c./ tydzień.</p> <p>Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w</p>	<p>Grupa C (co najmniej przez 24 tyg.) Brak profilaktyki⁸</p>

⁶ Jeśli w badaniu uczestniczyło więcej kohort (np. w badaniach obserwacyjnych) uwzględniono liczbę chorych obejmującą rozpatrywaną populację tj. chorych na hemofilię A bez inhibitora leczonych EMI.

⁷ Do analizy wyłączono dane długookresowe dot. jakości życia, które przedstawiono zbiorczo dla badań *HAVEN 3* i *HAVEN 4*.

⁸ Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni braku profilaktyki, chorzy mogli zacząć stosowanie EMI w dawce 3 mg /kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 3 mg /kg m. c/2 tygodnie. Jeśli wystąpiły u chorego, co najmniej 2 spontaniczne istotne kliniczne krwawienia w czasie ostatnich 24 tygodni stosowania (po zmianie) EMI po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej (ang. *loading-dose period*), chorzy mogli rozpocząć stosowanie zwiększonej dawki wynoszącej 3 mg/ kg m. c./ tydzień

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁶	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
						<p>ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień.</p> <p>Grupa B (≥ 24 tygodnie badania)</p> <p>EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 3 mg/ kg m. c./2 tygodnie.</p> <p>Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 3 mg/kg m. c./2 tygodnie.</p>	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁶	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
						<p>Grupa D⁹ (≥ 24 tygodnie badania)</p> <p>EMI w ramach profilaktyki dawce 3 mg/kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/kg m. c./ tydzień.</p> <p>Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień.</p>	
						Leczenie wspomagające: Chorzy mogli otrzymać koncentraty czynnika	

⁹ W badaniu dla chorych z grupy D, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym przedstawiono wyniki analizy, w której porównano dane po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w badaniu *HAVEN 3* vs dane po zastosowaniu koncentratów czynnika krzepnięcia VIII podawanego w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym.

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁶	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
						krzepnięcia VIII w razie potrzeby (w przypadku wystąpienia krwawienia).	
HAVEN 4	1R, wielośrodkowe, III fazy IID	NICE=7/8	Dane długookresowe: 11.10.2018 r. ¹⁰	Chorzy w wieku ≥12 r.ż. z ciężką hemofilią A bez inhibitora lub hemofilią A z inhibitorem, którzy byli wcześniej leczeni czynnikiem VIII lub środkami omijającymi.	N=36	EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 6 mg/ kg m. c. raz na 4 tyg.	
HAVEN 6	1R, wielośrodkowe, III fazy IID	NICE=7/8	Mediana okresu OBS: 55,6 tyg.	Chorzy z łagodną do umiarkowaną hemofilią A bez inhibitora, którzy byli wcześniej leczeni czynnikiem VIII.	N=72	EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w schematach zgodnych z ChPL (uczestnik badania wybierał schemat leczenia).	
HAVEN 7	1R, eksperymentalne, fazy IIIB	n/d ¹¹	Czas trwania leczenia, mediana (zakres): 42,1 (1;60)	Chorzy z ciężką hemofilią A bez inhibitora VIII w wieku ≤ 12 mies.	N=54	EMI 3 mg/kg Q1W przez 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie 3 mg/kg Q2W (podtrzymanie) do 52. tyg. Od 53. tyg. chorzy kontynuowali ten schemat lub zmieniali na schemat 1,5 mg/kg co tydzień lub 6 mg/kg Q4W.	
Escobar 2023	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	NICE=7/8	1 styczeń 2014 – 31 marca 2021	Chorzy z hemofilią A bez inhibitora, , którzy byli wcześniej leczeni czynnikiem VIII.	N=131	Brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.	

¹⁰ Do analizy wyłączono dane długookresowe dot. jakości życia, które przedstawiono zbiorczo dla badań *HAVEN 3* i *HAVEN 4*.

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁶	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
<i>McCary 2020</i>	Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe IIIB	Skala NOS: ; Dobór próby: ****; Porównywalność: *; Punkt końcowy: ***	Maj 2019 – październik 2019 6 mies.	Chorzy z hemofilią A bez inhibitora VIII oraz z inhibitorem, wcześniej leczeni EMI. Większość chorych (>80%) stosowało uprzednio profilaktykę leczenia krwawień.	N=74	EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w schematach zgodnych z ChPL.	
<i>ab. konf. Wall 2023</i>	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	n/d ¹¹	Chorzy leczenie EMI od 01.08.2019 r. do 30.09.2021 r.	Chorzy z ciężką hemofilią A bez inhibitora VIII wcześniej leczeni czynnikami VIII w ramach profilaktyki.	N=401	Brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.	
<i>ab. konf. Hay 2022</i>	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	n/d ¹¹	Chorzy leczenie EMI od 01.08.2019 r. do 30.03.2021 r.	Chorzy z ciężką hemofilią A bez inhibitora VIII wcześniej leczeni czynnikami VIII w ramach profilaktyki.	N=543	Brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.	
<i>ab. konf. Van Der Zwet 2022</i>	Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną	n/d ¹¹	Mediana (IQR) <u>Przed leczeniem</u> EMI: 1,51 (0,97 ; 1,82)	Chorzy z hemofilią A <18 r.ż. bez inhibitora VIII wcześniej leczeni czynnikami VIII w ramach profilaktyki. Większość chorych (>80%) stosowało uprzednio profilaktykę leczenia	N=159	Brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.	

¹¹ W przypadku abstraktów konferencyjnych odstąpiono od oceny jakości badania. Ze względu na formę publikacji, abstrakty konferencyjne nie zostały opisano szczegółowe, a więc wykonanie pełnej oceny badania wg odpowiedniej skali jest znacznie ograniczone.

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁶	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
			<u>Po leczeniu EMI:</u> 1,23 (0,74 ; 1,90)	krwawień, a ok. 20% stosowało profilaktykę na żądanie. U ok. 94% chorych hemofilia miała nasilenie ciężkie.			
<i>ab. konf. Batt 2021</i>	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	n/d ¹¹	Średnia (SD) <u>Przed leczeniem EMI:</u> 2,5 (1,5) <u>Po leczeniu EMI:</u> 1,1 (0,4)	Chorzy z hemofilią A bez inhibitora VIII wcześniej leczeni czynnikami VIII w ramach profilaktyki.	N=121	Brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.	
<i>ab. konf. Cockerham 2021</i>	Obserwacyjne, retrospektywne.	n/d ¹¹	b/d	Chorzy z hemofilią A bez inhibitora VIII wcześniej leczeni czynnikami VIII w ramach profilaktyki. Większość chorych (97%) stosowało uprzednio profilaktykę leczenia krwawień, a ok. 4% stosowało profilaktykę na żądanie. U ok. 86% chorych hemofilia miała nasilenie ciężkie.	N=118	Chorzy stosowali EMI w schematach zgodnych z ChPL.	

6. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania

6.1. HAVEN 3

W niniejszym rozdziale przedstawiono główne punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności EMI analizowane w badaniu *HAVEN 3* w ramach następujących porównań:

- chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, stosujący w badaniu *HAVEN 3* emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki (grupa A) lub w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (grupa B) vs grupa C (chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, nie stosujący w badaniu *HAVEN 3* profilaktyki);
- grupa D (chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki, otrzymujący w badaniu *HAVEN 3* emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki) – analizy wyników po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki vs wyniki po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego¹².

Dane w publikacji *Mahlangu 2018* i dokumencie *EMA 2019* przedstawiono z datą odcięcia 15 września 2017 roku.

Według danych wskazanych w publikacji *Mahlangu 2018*, mediana (zakres) czasu trwania okresu, w którym prowadzono ocenę skuteczności wynosiła w badaniu *HAVEN 3*:

- 29,6 (17,3; 49,6) tygodnia w grupie A;
- 31,3 (7,3; 50,6) tygodnia w grupie B;
- 24,0 (14,4; 25,0) tygodnie w grupie C;
- 33,7 (20,1; 48,6) tygodnia w grupie D;
- 30,1 (5,0; 45,1) tygodnia w grupie chorych stosujących koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym¹³.

¹² Wyniki dotyczące oceny skuteczności z badania *HAVEN 3* dla grupy D przedstawione wyłącznie po zastosowaniu EMI (tj. bez porównawczych wyników po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego). Wyjątek stanowią dane dla grupy D dotyczące zadowolenia z leczenia, gdyż dane te odnoszą się do oceny względem terapii uprzednio stosowanych przez chorych.

¹³ Początek okresu oceny skuteczności definiowano dla każdego chorego jako pierwszy dzień, dla którego dostępne były dane. Koniec okresu oceny skuteczności definiowano w grupie A i B jako dzień odcięcia danych lub przerwania leczenia, a w grupie C jako dzień przed podaniem pierwszej dawki EMI w ramach profilaktyki lub dzień przerwania leczenia. W badaniu nieinterwencyjnym okres ten definiowano jako czas od dnia aktywacji przenośnego urządzenia służącego do oceny krwawień do dnia wycofania się z badania lub jego zakończenia (zależnie od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze)

Dodatkowo do raportu włączono wyniki zagregowane dla:

- danych długookresowych dotyczących jakości życia z badania *HAVEN 3* z wynikami z badania *HAVEN 4* (publikacja *Skinner 2021*). Dane do oceny jakości życia odcięto 4.10.2018 r. (badanie *HAVEN 3*) oraz 11.10.2018 r. (badanie *HAVEN 4*);
- danych długookresowych dla wszystkich grup z badania (grupa A, B, C, D) dot. oceny krwawień, dane te odcięto 15.05.2020 r.

W niniejszym opracowaniu w ramach oceny skuteczności EMI uwzględniono następujące punkty końcowe:

- roczny wskaźnik krwawień¹⁴;
- występowanie krwawień;
- ustąpienie krwawień stawowych;
- jakość życia;
- zadowolenie z leczenia;
- nieobecność w pracy;
- hospitalizacja;
- zabiegi chirurgiczne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1.1. Roczny wskaźnik krwawień

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *HAVEN 3* była porównawcza ocena współczynnika występowania krwawień leczonych z zastosowaniem czynnika VIII dla grupy A vs C oraz grupy B vs C, dla okresu leczenia wynoszącego co najmniej 24 tygodnie. Pierwotną analizę dla wskaźnika leczonych krwawień wykonano w badaniu, gdy ostatni zrandomizowany chory i co najmniej 40 chorych z grupy D ukończyło 24. tydzień udziału w badaniu lub wycofało się z badania (zależnie od tego które ze zdarzeń wystąpiło wcześniej). U 3 chorych, którzy wycofali się z badania okres obserwacji był krótszy niż 24 tygodnie.

Pozostałe rozpatrywane w badaniu w krwawienia tj. krwawienia ogółem¹⁵, krwawienia spontaniczne leczone czynnikiem VIII, krwawienia do stawów leczone czynnikiem VIII i krwawienia do osłabionych stawów leczone czynnikiem VIII oceniano w badaniu *HAVEN 3* w ramach drugorzędowych punktów końcowych.

¹⁴ Wyniki dla porównania rocznego wskaźnika leczonych krwawień w grupie A vs C i B vs C stanowiły w badaniu *HAVEN 3* pierwszorzędowy punkt końcowy.

¹⁵ krwawienia leczone i nieleczone czynnikiem VIII

6.1.1.1. Grupa A vs C

U osób chorych na hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII uczestniczących w badaniu *HAVEN 3* roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg co tydz. (grupa A) wynosił 1,5 zdarzeń. W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2. Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 96% niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła <0,001).

Podobne wyniki w odniesieniu do rocznego wskaźnika leczonych krwawień wykazano także w przypadku większości rozpatrywanych w badaniu podgrup chorych. We wszystkich analizowanych podgrupach, dla których możliwe było przedstawienie rocznego wskaźnika leczonych krwawień (w tym w podgrupie chorych, u których wskaźnik krwawień 24 tyg. przed rozpoczęciem badania wynosił co najmniej 9., chorych rasy białej czy chorych, u których występowały osłabione stawy w chwili rozpoczęcia badania) był on zdecydowanie niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI. Wyniki w podgrupach zaprezentowano w załączniku 13.3.

Zgodnie z wynikami badania *HAVEN 3*, u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg co tydz., roczny wskaźnik pozostałych ocenianych w badaniu krwawień tj. wszystkich krwawień, krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII i krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII również był istotnie statycznie niższy niż w grupie bez profilaktyki.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Roczny wskaźnik krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		RR (95% CI)	IS**
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Data odciążenia danych: 15 września 2017 roku	1,5 (0,9; 2,5)	36	38,2 (22,9; 63,8)	18	0,04 (0,02; 0,08)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		2,5 (1,6; 3,9)		47,6 (28,5; 79,6)		0,05 (0,03; 0,10)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII		1,0 (0,5; 1,9)		15,6 (7,6; 31,9)		0,06 (0,03; 0,15)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII		1,1 (0,6; 1,9)		26,5 (14,7; 47,8)		0,04 (0,02; 0,09)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII*		0,6 (0,3; 1,4)		13,0 (5,2; 32,3)		0,05 (0,02; 0,14)	TAK p<0,001

*definiowano jako duże stawy (np. biodro, łokieć, nadgarstek, ramię, kolano i kostka), w których wystąpiły co najmniej trzy krwawienia w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania

**dane przedstawione przez autorów publikacji

6.1.1.2. Grupa B vs C

Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg co tydz. (grupa B) wynosił 1,3 zdarzeń. W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych wynosił 38,2. Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 97% niższy w grupie B niż grupie C (RR=0,03), a różnica między grupami była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła <0,001).

Tak jak w przypadku chorych stosujących EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz., podobne wyniki w odniesieniu do rocznego wskaźnika leczonych krwawień wykazano także w przypadku większości rozpatrywanych w badaniu podgrup chorych. Szczegółowe wyniki w podgrupach zaprezentowano w załączniku 13.3.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść EMI stosowanego w ramach profilaktyki wykazano także we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych dotyczących krwawień, w tym w krwawieniach spontanicznych, krwawieniach do stawów, krwawieniach do osłabionych stawów czy krwawieniach ogółem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Roczny wskaźnik krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		RR** (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	1,3 (0,8; 2,3)	35	38,2 (22,9; 63,8)	18	0,03 (0,02; 0,07)	TAK p<0,001**
	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		2,6 (1,6; 4,3)	35	47,6 (28,5; 79,6)	18	0,06 (0,03; 0,10)	TAK p<0,001**
	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII		0,3 (0,1; 0,8)		15,6 (7,6; 31,9)		0,02 (0,01; 0,06)	TAK p<0,001**
	Roczny wskaźnik krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII		0,9 (0,4; 1,7)		26,5 (14,7; 47,8)		0,03 (0,02; 0,07)	TAK p<0,001**
	Roczny wskaźnik krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII*		0,7 (0,3; 1,6)		13,0 (5,2; 32,3)		0,05 (0,02; 0,15)	TAK p<0,001**

*definiowano jako duże stawy (np. biodro, łokieć, nadgarstek, ramię, kolano i kostka), w których wystąpiły co najmniej trzy krwawienia w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania

**dane przedstawione przez autorów publikacji

6.1.1.3. Grupa D vs wyniki z badania nieinterwencyjnego

Roczny wskaźnik leczonych krwawień wynosił odpowiednio 1,5 zdarzenia (95% CI: 1,0; 2,3) w przypadku zastosowania EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki oraz 4,8 zdarzeń (95% CI: 3,2; 7,1) w przypadku profilaktyki z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym.

Według danych wskazanych w dokumencie EMA 2019, również roczny wskaźnik wszystkich krwawień u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki był istotnie statystycznie niższy o 63% niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (RR=0,37; p-wartość wynosiła 0,002).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniżej.

Tabela 10.
Roczny wskaźnik krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)*		Profilaktyka z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII (chorzy uczestniczący w badaniu nieinterwencyjnym)		RR** (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	1,5 (1,0; 2,3)	48	4,8 (3,2; 7,1)^	48	0,32 (0,20; 0,51)	TAK p<0,001**
<i>HAVEN 3 (EMA 2019)</i>	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		3,3 (2,17; 5,06)		8,9 (5,72; 13,87)		0,37 (0,220; 0,626)	TAK p=0,0002**

*dane przedstawione dla 48 chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym i stosowali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki

**dane przedstawione przez autorów publikacji

^wśród 21 chorych, u których odnotowano przestrzeganie zaleceń odnośnie częstości stosowania i dawkowania koncentratu czynnika VIII na poziomie $\geq 80\%$, roczny wskaźnik krwawień wynosił 4,3 (95% CI: 1,2; 10,7)

6.1.1.4. Grupa A, B, C, D – wyniki zbiorcze

W niniejszym opracowaniu uwzględniono również wyniki zbiorcze dla wszystkich grup leczonych emicizumabem w ramach badania *HAVEN 3*, które obejmowały długi okres obserwacji. Dane dla analizy długookresowej odcięto 15.05.2020 roku, a uprzednio zaprezentowano dane dot. analizy pierwotnej zostały odcięte 15 września 2017 roku.

Redukcja rocznego wskaźnika krwawień leczonych utrzymywała się w długim horyzoncie czasowym, aż do 168. tyg.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 11.
Roczny wskaźnik krwawień

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A, B, C i D	
			Wskaźnik (95% CI)	N
<i>HAVEN 3</i> (Callaghan 2021)	1-24 tyg.	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	1,8	148
	25-48. tyg.		0,9	144
	49.-72. tyg.		1	140
	73-96 tyg.		0,9	131
	97.-120. tyg.		0,7	104
	121.-144. tyg.		0,7	89
	145.-168. tyg.		0,8	48
	169.-192. tyg.		n/o	0

6.1.2. Występowanie krwawień

6.1.2.1. Grupa A vs C

W badaniu *HAVEN 3* brak krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII odnotowano u około 56% chorych stosujących EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki. Dla porównania w grupie bez profilaktyki, braku krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII nie wykazano u żadnego chorego, co oznacza, że u wszystkich chorych w grupie C wystąpiły krwawienia wymagające leczenia czynnikiem VIII. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI.

Również w przypadku oceny częstości występowania nie więcej niż 3 leczonych krwawień w badaniu *HAVEN 3*, wykazano istotną statystycznie różnicę między grupą A i C, na korzyść chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki.

Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy częstości występowania pozostałych rozpatrywanych w badaniu krwawień tj. krwawień spontanicznych leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów leczonych czynnikiem VIII, krwawień do osłabionych stawów leczonych czynnikiem VIII i krwawień ogółem. W każdym przypadku różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI.

Niskie wartości parametru NNT¹⁶ tj. wynoszące 2-3, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

¹⁶ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Tabela 12.
Częstość występowania krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Krwawienia leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	33 (91,7)	36	1 (5,6)	18	187,00 (18,06; 1936,62)	0,86 (0,72; 1,00)	2 (1; 2)	TAK
	Brak krwawień		20 (55,6)		0 (0,0)		10,36 (3,25; 33,08)	0,56 (0,38; 0,73)	2 (2; 3)	TAK
Wszystkie krwawienia										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	31 (86,1)	36	1 (5,6)	18	105,40 (11,37; 977,29)	0,81 (0,65; 0,96)	2 (2; 2)	TAK
	Brak krwawień		18 (50,0)		0 (0,0)		9,10 (2,77; 29,89)	0,50 (0,32; 0,68)	2 (2; 4)	TAK
Krwawienia spontaniczne, leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	34 (94,4)	36	7 (38,9)	18	26,71 (4,82; 148,03)	0,56 (0,32; 0,79)	2 (2; 4)	TAK
	Brak krwawień		24 (66,7)		4 (22,2)		7,00 (1,89; 25,93)	0,44 (0,20; 0,69)	3 (2; 5)	TAK
Krwawienia do stawów, leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych:	34 (94,4)	36	3 (16,7)	18	85,00 (12,85; 562,38)	0,78 (0,59; 0,97)	2 (2; 2)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Brak krwawień	15 września 2017 roku	21 (58,3)		0 (0,0)		11,12 (3,52; 35,12)	0,58 (0,41; 0,76)	2 (2; 3)	TAK
Krwawienia do osłabionych stawów, leczone czynnikiem VIII*										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych:	35 (97,2)	36	7 (38,9)	18	55,00 (6,08; 497,42)	0,58 (0,35; 0,81)	2 (2; 3)	TAK
	Brak krwawień	15 września 2017 roku	25 (69,4)		5 (27,8)		5,91 (1,69; 20,66)	0,42 (0,16; 0,67)	3 (2; 7)	TAK

*definiowano jako duże stawy (np. biodro, łokieć, nadgarstek, ramię, kolano i kostka), w których wystąpiły co najmniej trzy krwawienia w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania

6.1.2.2. Grupa B vs C

W badaniu *HAVEN 3* brak krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII odnotowano u 60% chorych stosujących EMI w dawce 3 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki. W grupie bez profilaktyki, braku krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII nie wykazano u żadnego chorego, co oznacza, że u wszystkich chorych w grupie C wystąpiły krwawienia wymagające leczenia czynnikiem VIII. Również w przypadku oceny częstości występowania w badaniu *HAVEN 3* nie więcej niż 3 leczonych krwawień, wykazano różnicę między grupą B i C, na korzyść grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki. W obu przypadkach różnica między grupami była istotna statystycznie.

Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy częstości występowania pozostałych rozpatrywanych w badaniu krwawień tj. krwawień spontanicznych leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów leczonych czynnikiem VIII, krwawień do osłabionych stawów leczonych czynnikiem VIII i krwawień ogółem. W każdym przypadku różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI.

Niskie wartości parametru NNT tj. wynoszące 2-3, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 13.
Częstość występowania krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Krwawienia leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	33 (94,3)	35	1 (5,6)	18	280,50 (23,71; 3318,66)	0,89 (0,76; 1,02)	2 (1; 2)	TAK
	Brak krwawień		21 (60,0)		0 (0,0)					
Wszystkie krwawienia										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	30 (85,7)	35	1 (5,6)	18	102,00 (10,99; 946,65)	0,80 (0,64; 0,96)	2 (2; 2)	TAK
	Brak krwawień		14 (40,0)		0 (0,0)					
Krwawienia spontaniczne, leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	35 (100,0)	35	7 (38,9)	18	108,87 (5,76; 2057,12)	0,61 (0,39; 0,83)	2 (2; 3)	TAK
	Brak krwawień		31 (88,6)		4 (22,2)					
Krwawienia do stawów, leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych:	34 (97,1)	35	3 (16,7)	18	170,00 (16,32; 1770,63)	0,80 (0,62; 0,99)	2 (2; 2)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Brak krwawień	15 września 2017 roku	26 (74,3)		0 (0,0)		18,47 (5,99; 56,98)	0,74 (0,58; 0,90)	2 (2; 2)	TAK
Krwawienia do osłabionych stawów, leczone czynnikiem VIII*										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych:	34 (97,1)	35	7 (38,9)	18	53,43 (5,90; 483,56)	0,58 (0,35; 0,81)	2 (2; 3)	TAK
	Brak krwawień	15 września 2017 roku	27 (77,1)		5 (27,8)		8,78 (2,39; 32,15)	0,49 (0,24; 0,74)	3 (2; 5)	TAK

*definiowano jako duże stawy (np. biodro, łokieć, nadgarstek, ramię, kolano i kostka), w których wystąpiły co najmniej trzy krwawienia w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania

6.1.2.3. Grupa D vs wyniki z badania nieinterwencyjnego

Według danych przedstawionych w publikacji *Mahlangu 2018* wśród 48 chorych w grupie D, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym, nie więcej niż 3 krwawienia leczone czynnikiem VIII występowały częściej w grupie stosującej EMI w ramach profilaktyki niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Również brak leczonych krwawień występował w badaniu częściej wśród chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki niż w grupie stosującej koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w badaniu nieinterwencyjnym (odpowiednio 54,2% vs 39,6%). W tym przypadku jednak różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 14.
Częstość występowania krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)*		Profilaktyka z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII (chorzy uczestniczący w badaniu nieinterwencyjnym)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Krwawienia leczone czynnikiem VIII										
HAVEN 3 <i>(Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	44 (91,7)	48	35 (72,9)	48	4,09 (1,22; 13,64)	0,19 (0,04; 0,34)	6 (3; 25)	TAK
	Brak krwawień		26 (54,2)		19 (39,6)		1,80 (0,80; 4,06)	0,15 (-0,05; 0,34)	n/d	NIE

*dane przedstawione dla 48 chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym i stosowali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki

6.1.2.4. Grupa A, B, C, D – wyniki zbiorcze

Odsetek chorych z brakiem krwawień w pierwszych 24. tyg. leczenia wyniósł 62,8%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami wyniósł 30,4%. W kolejnych interwałach czasowych obejmujących okres 24. tyg. raportowano wzrost odsetka chorych z brakiem krwawień. W końcowym okresie pomiaru tj. 145.-168. tyg. odsetek chorych z brakiem krwawień wyniósł ok. 80%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami ok. 21%.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 15.
Częstość występowania krwawień

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A,B, C i D	
			n ^a (%)	N
<i>HAVEN 3 (Callaghan 2021)</i>	1-24 tyg.	0-3 krwawienia	45 (30,4)	148
		Brak krwawień	93 (62,8)	148
	25-48. tyg.	0-3 krwawienia	35 (24,3)	144
		Brak krwawień	105 (72,9)	144
	49.-72. tyg.	0-3 krwawienia	32 (22,9)	140
		Brak krwawień	104 (74,3)	140
	73-96 tyg.	0-3 krwawienia	25 (19,1)	131
		Brak krwawień	104 (79,4)	131
	97.-120. tyg.	0-3 krwawienia	19 (18,3)	104
		Brak krwawień	83 (79,8)	104
	121.-144. tyg.	0-3 krwawienia	14 (15,7)	89
		Brak krwawień	73 (82)	89
	145.-168. tyg.	0-3 krwawienia	10 (20,8)	48
		Brak krwawień	38 (79,8)	48
	169.-192. tyg.	0-3 krwawienia	n/n	0
		Brak krwawień	n/o	0

^a Liczba chorych obliczona na podstawie %

6.1.3. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych

W badaniu *HAVEN 3* stawy docelowe zdefiniowano jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły ≥ 3 krwawienia w okresie 24 tygodni.

Ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako ≤ 2 spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni (definicja 1). Alternatywna definicja obejmowała wyłącznie ≤ 2 spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni (definicja 2).

W przypadku większości stawów docelowych w czasie badanie obserwowano ustąpienie krwawień. Ustąpienie krwawień odnotowano dla 94,1% stawów docelowych (definicja 1) oraz 98,7% stawów docelowych (definicja 2).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 16.
Ustąpienie krwawień w stawach docelowych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A,B, C i D	
			n (%)	N ^c
HAVEN 3 (Callaghan 2021)	Data odcięcia: 15 maj 2020 r.	Liczba stawów docelowych, dla których stwierdzono ustąpienie krwawień ^a	223 (94,1)	237
		Liczba stawów docelowych, dla których stwierdzono ustąpienie krwawień ^b	234 (98,7)	237

^a Ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako ≤ 2 spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni.

^b Ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako ≤ 2 spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni.

^c Całkowita liczba stawów docelowych podlegających ocenie.

6.1.4. Jakość życia wg Haem-A-QoL

W badaniu *HAVEN 3* jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych na podstawie kwestionariusza Haem-A-QoL (ang. *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią). Haem-A-QoL to zwalidowany kwestionariusz zaprojektowany w celu oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia u dorosłych chorych na hemofilię A. Kwestionariusz ten zawiera 10 domen (46 pytań). Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. Zmianę

wyniku w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego¹⁷ o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną.

6.1.4.1. Średni wynik w 25. tyg.

Według danych wskazanych w dokumencie *EMA 2019*, w 25. tygodniu badania *HAVEN 3* średni ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL i wynik dla domeny zdrowia fizycznego w grupie stosującej EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki był niższy (co oznacza lepszy stan fizyczny chorych) niż w grupie bez profilaktyki. Obserwowana w badaniu *HAVEN 3* różnica w skorygowanych wartościach średnich dla wyniku ogólnego oraz dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tyg. trwania badania względem grupy niestosującej profilaktyki wynosiła odpowiednio 5,91 i 12,51 punktów i różnica ta nie była istotna statystycznie (według danych wskazanych przez autorów publikacji)¹⁸.

Według danych wskazanych w dokumencie *EMA 2019*, w 25. tygodniu badania *HAVEN 3* średni wynik kwestionariusza Haem-A-QoL dla domeny zdrowia fizycznego w grupie stosującej EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki był niższy (co oznacza lepszy stan fizyczny chorych) niż w grupie bez profilaktyki (odpowiednio 28,35 i 44,32 pkt.). Również średni ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL był niższy w grupie stosującej EMI niż w grupie bez profilaktyki. Obserwowana w badaniu *HAVEN 3* różnica w skorygowanych wartościach średnich dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego i wyniku ogólnego kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tyg. trwania badania względem grupy niestosującej profilaktyki wynosiła odpowiednio 15,97 i 8,56 punktów. Według danych wskazanych przez autorów publikacji, w przypadku grupy B tj. chorych stosujących EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki, różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno dla wyniku ogólnego jak i wyniku dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

¹⁷ Według informacji wskazanych w *ChPL Hemlibra®* domena ta dotyczy oceny bolesnych obrzęków, obecności bólu stawów, bólu podczas poruszania, trudności z chodzeniem na duże odległości i potrzeby dłuższego czasu na przygotowanie się

¹⁸ W związku z brakiem wykazania istotnej statystycznie różnicy między grupami, testowanie istotności statystycznej dla punktów końcowych umieszczonych niżej w hierarchii nie zostało wykonane w badaniu *HAVEN 3*

Tabela 17.

Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
<i>HAVEN 3</i> (EMA 2019)	Ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL [pkt.]	25. tydz.	24,04 (b/d)	34	29,95 (b/d)	13	5,91 (b/d)	NIE p=0,1269*
<i>HAVEN 3</i> (Mahlangu 2018, EMA 2019)	Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego [pkt.]		31,81 (b/d)		44,32 (b/d)		12,51 (-2,0; 27,0)	NIE p=0,0891*

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

Tabela 18.

Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
<i>HAVEN 3</i> (EMA 2019)	Ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL [pkt.]	25. tydz.	21,39 (b/d)	29	29,95 (b/d)	13	8,56 (b/d)	TAK p=0,0317*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018, EMA 2019)</i>	Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego [pkt.]		28,35 (b/d)		44,32 (b/d)		15,97 (1,2; 30,8)	TAK p=0,0349*

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

6.1.4.2. Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia

Zmianę wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego¹⁹ o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2019* poprawę tj. obniżenie ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego częściej odnotowywano w grupie A i B niż w grupie niestosującej profilaktyki. Różnice między grupami były jednak istotne statystycznie (na korzyść grup stosujących EMI w ramach profilaktyki) tylko w przypadku wyniku dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego. Niska wartość parametru NNT, wynosząca w obu przypadkach 3, świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

¹⁹ Według informacji wskazanych w *ChPL Hemlibra®* domena ta dotyczy oceny bolesnych obrzęków, obecności bólu stawów, bólu podczas poruszania, trudności z chodzeniem na duże odległości i potrzeby dłuższego czasu na przygotowanie się

Tabela 19.

Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N [^]	n (%)	N [^]				
HAVEN 3 (EMA 2019)	Istotna klinicznie poprawa ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL [pkt.]*	25. tydz.	18 (52,9)	34	4 (28,6)	14	2,81 (0,74; 10,75)	0,24 (-0,05; 0,53)	n/d	NIE
	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego [pkt.]**		19 (55,9)		2 (14,3)		7,60 (1,47; 39,29)	0,42 (0,17; 0,66)	3 (2; 6)	TAK

*zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną

**zmianę wyniku w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów uznaje się za klinicznie istotną

[^]N obliczono samodzielnie na podstawie danych wskazanych w publikacji EMA 2019

Tabela 20.

Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N [^]	n (%)	N [^]				
HAVEN 3 (EMA 2019)	Istotna klinicznie poprawa ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL*	25 tydz.	14 (45,2)	31	4 (28,6)	14	2,06 (0,53; 8,01)	0,17 (-0,13; 0,46)	n/d	NIE
	Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego [pkt.]**		17 (54,8)		2 (14,3)		7,29 (1,39; 38,15)	0,41 (0,15; 0,66)	3 (2; 7)	TAK

*zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną

**zmianę wyniku w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów uznaje się za klinicznie istotną

[^]N obliczono samodzielnie na podstawie danych wskazanych w publikacji EMA 201

6.1.5. Jakość życia wg Haem-A-QoL – wyniki zbiorcze z badań HAVEN 3 i HAVEN 4

W publikacji *Skinner 2021* przedstawiono wyniki analizy zbiorczej z badań HAVEN 3 i HAVEN 4 obejmujące chorych na hemofilię A bez inhibitora. Dane do oceny jakości życia odcięto 4.10.2018 r. (badanie HAVEN 3) oraz 11.10.2018 r. (badanie HAVEN 4).

Średni wynik całkowity oraz wyniki w domenie zdrowia psychicznego i oceny leczenia wg kwestionariusza Haem-A-QoL uległ poprawie do 13. tygodnia. Poprawa utrzymała się przez cały okres obserwacji aż do 73 tyg.

Średnia zmiana (poprawa) wyniku w domenie zdrowia psychicznego w 73. tyg. względem wartości początkowych wyniosła -12,0 (SD=21,26). Z kolei średnia zmiana (poprawa) wyniku całkowitego oraz wyniku w domenie oceniającej leczenie wyniosła odpowiednio -17,9 (SD=17,81) i -8,6 (SD=12,57).

Poprawa w wynikach zdrowia psychicznego była również obserwowana w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaju wcześniejszego leczenia, schemat dawkowania EMI, częstość krwawień, ABR, AJBR i liczbę stawów docelowych na początku badania (Tabela 23).

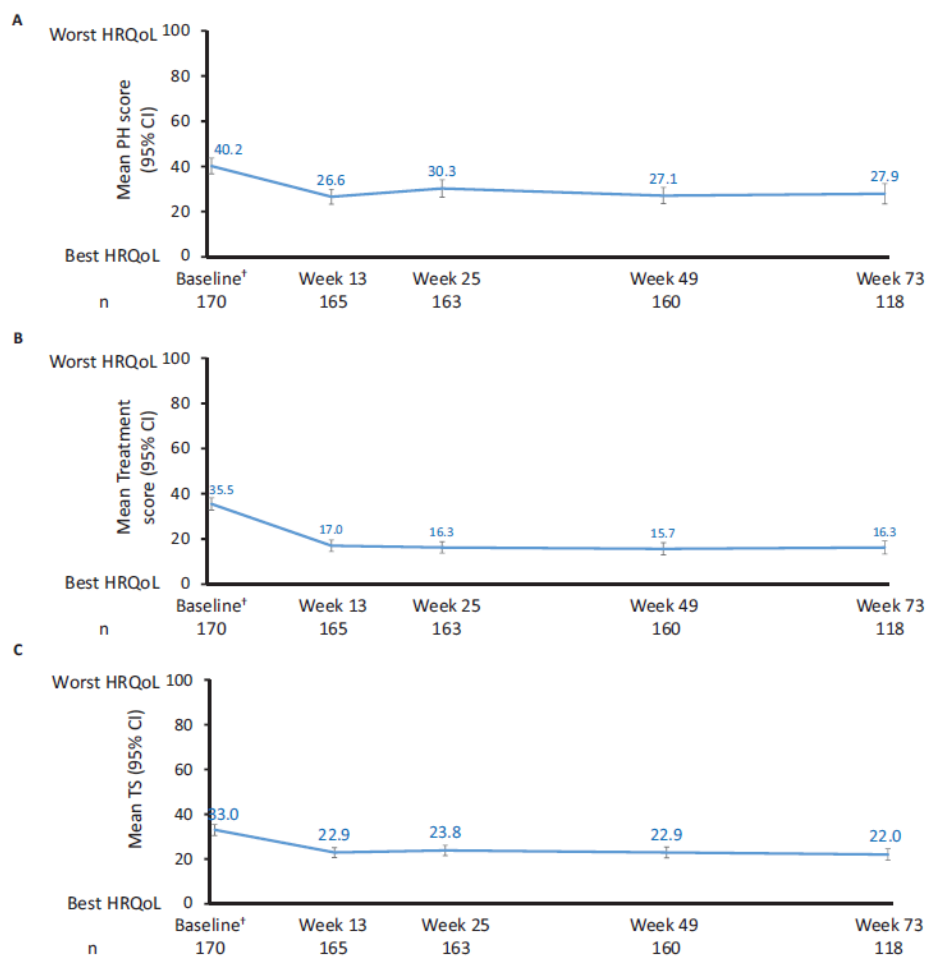
Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 21.

Średnia zmiana wyniku wg Haem-A-QoL na podstawie zbiorczej analizy z badań HAVEN 3-4

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	EMI	N
			Średnia zmiana (SD)	
HAVEN 3-4 (Skinner 2021)	73 tyg.	Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia psychicznego [pkt.]	-12,0 (21,26)	118
		Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL – domena oceniająca leczenie [pkt.]	-17,9 (17,81)	118
		Ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL [pkt.]	-8,6 (12,57)	118

Tabela 22. Średni wynik kwestionariusz Haem-A-QoL



A) domena zdrowia psychicznego B) domena oceniająca leczenie C) wynik całkowity

Tabela 23.

Wyniki analizy zbiorczej z badań HAVEN 3 i HAVEN 4 dotyczące oceny jakości życia wg Haem-A-QoL na podstawie publikacji Skinner 2021

		Wynik początkowy, średnia (SD)	N	Wynik w 73. tyg.	N	MD (SD)	N
Domena oceniająca zdrowie psychiczne							
Leczenie czynnikami FVIII	Epizodyczne	43,9 (20,06)	94	27,0 (23,80)	69	-17,2 (19,87)	67
	Profilaktyczne	35,7 (25,99)	76	29,3 (25,74)	49	-4,6 (21,21)	46
Dawkowanie EMI	QW	36,4 (22,82)	88	28,5 (24,72)	80	-8,6 (21,86)	77
	Q2W	43,0 (20,89)	49	26,0 (23,48)	36	-19,0 (18,58)	34
	Q4W	46,2 (26,13)	33	40,0 (49,50)	2	-25,0 (7,07)	2
Liczba krwawień ^a	≥9	43,8 (20,94)	87	26,9 (24,31)	64	-16,9 (21,35)	62
	<9	36,5 (24,92)	83	29,2 (24,99)	54	-6,2 (19,81)	51
ABR dla krwawień leczonych ^b	0	37,7 (23,97)	103	24,8 (24,22)	75	-13,3 (19,93)	71
	>0	44,0 (21,57)	67	33,4 (24,42)	43	-9,9 (23,44)	42
AJBR dla krwawień leczonych ^b	0	38,4 (23,89)	119	26,4 (25,06)	84	-11,3 (20,34)	80
	>0	44,4 (21,11)	51	31,8 (23,12)	34	-13,8 (23,59)	33
Stawy docelowe	Tak	45,2 (21,52)	121	30,2 (24,21)	84	-15,3 (20,75)	81
	Nie	27,9 (22,75)	49	22,2 (24,78)	34	-3,9 (20,66)	32

^a W 24 tyg. przed włączeniem do badania oraz przed zwiększeniem dawki leku.

^b W czasie pierwszych 24 tyg. leczenia emicizumabem lub do wczesnego przerwania leczenia (jeśli czas leczenia jest krótszy niż 24 tyg.), oraz przed zwiększeniem dawki

6.1.6. Jakość życia wg EQ-5D-5L

W badaniu *HAVEN 3* oceniano stan zdrowia chorych za pomocą wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności (ang. *index utility score*) w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire – Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen*). W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L wynik na wizualnej skali analogowej mieści się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia).

W 25. tygodniu u chorych w grupie A i B średni wynik kwestionariusza EQ-5D-5L oceniany na wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności był wyższy (co oznacza lepszy stan zdrowia chorych) niż w grupie C. Obserwowana w badaniu *HAVEN 3* różnica w skorygowanych wartościach średnich dla wyniku przedstawionego za pomocą wskaźnika użyteczności dla obu grup stosujących EMI w ramach profilaktyki względem grupy niestosującej profilaktyki była istotna statystycznie (na korzyść grup otrzymujących EMI). W przypadku wyniku ocenianego na wizualnej skali analogowej istotną statystycznie różnicę między grupami (według danych wskazanych przez autorów publikacji), wykazano tylko w przypadku grupy stosującej EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie.

Poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 24.

Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
HAVEN 3 (EMA 2019)	EQ-5D-5L – wizualna skala analogowa	25. tydz.	76,61 (b/d)	34	72,57 (b/d)	14	-4,04 (b/d)	NIE p=0,3402*
	EQ-5D-5L – wynik indeksu użyteczności		0,76 (b/d)		0,63 (b/d)		-0,13 (b/d)	TAK p=0,0060*

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

Tabela 25.

Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
HAVEN 3 (EMA 2019)	EQ-5D-5L – wizualna skala analogowa	25. tydz.	81,72 (b/d)	29	72,57 (b/d)	14	-9,15 (b/d)	TAK p=0,0373*
	EQ-5D-5L – wynik indeksu użyteczności		0,76 (b/d)		0,63 (b/d)		-0,13 (b/d)	TAK p=0,0059*

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

6.1.7. Zadowanie z leczenia

Ocena zadowolenia chorego z leczenia jest ważna w analizowanym problemie zdrowotnym, gdyż warunkiem skutecznej terapii w hemofilii jest przestrzeganie przez chorych zaleceń odnośnie stosowanej terapii. Im większe zadowolenie chorych z leczenia, tym większe jest prawdopodobieństwo, iż chory będzie stosował leczenie zgodnie z zaleceniami.

6.1.7.1. Ocena w ramach ankiety EmiPref

W badaniu *HAVEN 3* w ramach eksploracyjnej oceny skuteczności EMI oceniano preferowanie przez chorych terapii z zastosowaniem EMI względem poprzednio stosowanego leczenia czynnikiem VIII podawanym „na żądanie” lub w ramach profilaktyki. Ocenę wykonano na podstawie wyników ankiety EmiPref, uzupełnionej przez chorych w grupie A, B i D w 17. tygodniu trwania badania. W ramach ankiety chorzy początkowo zostali zapytani o to jaką terapię wolą – poprzednio stosowane leczenie, nową terapię stosowaną w badaniu czy też nie mają preferencji odnośnie terapii. W przypadku chorych którzy wybrali jedną z dwóch pierwszych opcji, poproszono ich o wypisanie 3 powodów swojego wyboru. Następnie chorzy mogli samodzielnie opisać swoje doświadczenie związane ze stosowaniem emicizumabu.

Ankieta EmiPref została wypełniona ogółem przez 95 (70,9%) ze 134 chorych w grupach A, B i D²⁰. Spośród wszystkich chorych biorących udział w ankiecie, terapia EMI była preferowana względem poprzednio stosowanego leczenia czynnikiem VIII podawanym „na żądanie” lub w ramach profilaktyki przez 89 (93,7%) chorych (w tym 27 chorych z grupy A, 17 chorych z grupy B i 45 chorych z grupy D). Jedynie 2 (2,1%) chorych wskazało, iż wołało poprzednio stosowane leczenie.

Najczęściej wskazywane przez chorych powody wyboru terapii EMI to wygodniejszy sposób podawania ("*mniejsza częstotliwość podawania leku*" i "*łatwiejsza droga podania*") i mniejsza obawa dotycząca wystąpienia krwawień ("*obawy o krwawienia były mniejsze*").

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

²⁰ W części ośrodków badacze nie zostali powiadomieni o osobnej ocenie w 17. tygodniu

Tabela 26.
Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki [^]					
			EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)	
			n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Preferowane leczenie podawane w badaniu	27 (96,4)	28	17 (81,0)	21	45 (97,8)	46
		Preferowane poprzednio stosowane leczenie podawane dożylnie	0 (0,0)		2 (9,5)		0 (0,0)	
		Brak preferencji	1 (3,6)		2 (9,5)		1 (2,2)	

*chorzy, którzy udzielili odpowiedzi w ankiecie

[^]we wszystkich przedstawionych grupach chorych w badaniu stosowani EMI, dlatego też odstąpiono od wykonywania obliczeń statystycznych

6.1.7.2. Ocena w ramach kwestionariusza SQ-ISHI

6.1.7.2.1 Średni wynik wg SQ-ISHI

Ocena satysfakcji ze stosowanego leczenia w badaniu *HAVEN 3* była prowadzona w grupie D przy zastosowaniu kwestionariusza SQ-ISHI (ang. *Satisfaction Questionnaire - Intravenous Subcutaneous Hemophilia Injection* – kwestionariusz satysfakcji dotyczący zastosowania u chorych na hemofilię dożylnych lub podskórnych iniekcji). W ramach kwestionariusza oceniono 15 pozycji. Ocena w badaniu prowadzona była w chwili rozpoczęcia badania i następnie w 21. lub 25. tygodniu po rozpoczęciu terapii EMI.

Na początku badania chorzy leczeni czynnikami krzepnięcia VIII zgłaszali wyższe (wskazujące na gorsze) wyniki w domenach 1-11 określających m.in. trudności związane z leczeniem oraz wpływ leczenia na codziennie aktywności czy wolny czas. Z kolei średni wynik dot. ogólnego zadowolenia z leczenia na początku badania wyniósł 6,9 (95% CI: 6,2; 7,7), przy czym wartość „0” oznacza „całkowite niezadowolenie”, a wartość 10 („bardzo zadowolony”).

Chorzy po rozpoczęciu leczenia emicizumabem (wyniki zbierano dla 21. lub 25. tyg.) zgłaszali mniejsze trudności związane z leczeniem, mniejszy wpływ leczenia na oceniane aspekty życia, mniejszy niepokój oraz wyższe zaufanie do leczenia i wyższą satysfakcję z leczenia. Ogólna satysfakcja z leczenia w 21./25 tyg. wzrosła do wartości 8,8 (95% CI: 8,4; 9,3).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 27.
Ocena satysfakcji z leczenia wg SQ-ISHI

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)*		
		Wynik na początku badania, średnia (95% CI)	MD (95% CI) 21./25. ^a tyg. vs BL	N
Domeny 1-11: Δ<0 oznacza poprawę				
HAVEN 3 <i>(Kempton 2021)</i>	Dyskomfort związany z iniekcją	2,9 (2,1; 3,7)	-1,3 (-2,1; -0,5)	54
	Trudności z dostępem do żył	2,4 (1,7; 3,2)	-1,5 (-2,4; -0,6)	54
	Trudności związane z iniekcją	2,5 (1,6; 3,4)	-1,4 (-2,2; -0,6)	54
	Niepokój związany z iniekcją	1,9 (1,1; 2,6)	-1,0 (-1,8; -0,3)	54
	Czasochłonność	2,8 (2,1; 3,4)	-1,7 (-2,3; -1,0)	54
	Niepokój	3,3 (2,5; 4,2)	-2,5 (-3,4; -1,7)	54
	Trudność w przygotowaniu	1,3 (0,8; 1,8)	-0,6 (-1,1; -0,1)	54
	Wpływ leczenia na podróżowanie	3,0 (2,0; 4,0)	-1,8 (-3,2; -0,5)	30
	Wpływ leczenia na codziennie aktywności	2,4 (1,7; 3,1)	-1,7 (-2,4; -1,0)	54
	Wpływ leczenia na wolny czas	2,5 (1,7; 3,3)	-1,4 (-2,2; -0,6)	54
Przyjmowanie leczenia zgodnie z zaleceniem	1,8 (1,1; 2,4)	-1,1 (-1,7; -0,4)	54	
Domeny 12-15, Δ>0 oznacza poprawę				
HAVEN 3 <i>(Kempton 2021)</i>	Zaufanie do zapobiegania krwawieniom	7,8 (7,0; 8,5)	0,9 (0,2; 1,6)	54
	Zadowolenie z działań spontanicznych	6,8 (6,0; 7,6)	1,5 (0,5; 2,5)	54
	Zadowolenie z okresu półtrwania leku	5,8 (4,9; 6,6)	2,9 (1,8; 4,0)	54
	Ogólne zadowolenie z leczenia	6,9 (6,2; 7,7)	2,0 (1,3; 2,7)	54

^a W analizie uwzględniono wyniki uzyskane w 21. tygodniu, wyniki dla 25. tyg. zostały uwzględnione jeśli nie było dostępnych wyników dla 21. tyg.

6.1.7.2.2 Klinicznie istotna poprawa

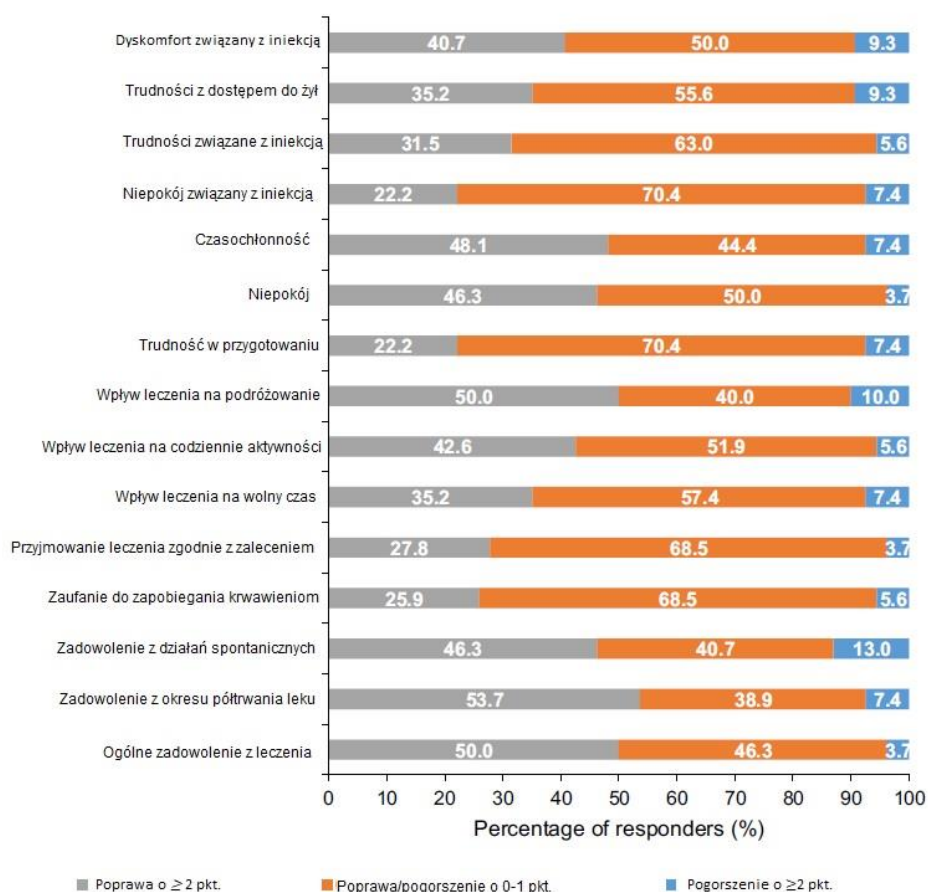
Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy (zmiana o ≥ 2 pkt.) w 21./25. tygodniu leczenia względem wartości początkowych wg SQ-ISHI była najwyższa w domenach oceniających: zadowolenie z okresu półtrwania leku (54% chorych), ogólne zadowolenie z leczenia (50% chorych), wpływ leczenia na podróżowanie (50% chorych), czasochłonność leczenia (48% chorych), niepokój (46% chorych) oraz zadowolenie z działań spontanicznych (46% chorych).

W zależności od domeny ok. 39% - 70% chorych nie raportowało zmiany, przy czym brak zmiany definiowano jako zmianę wyniku o 0-1 pkt.

Biorąc pod uwagę wszystkie domeny istotną klinicznie poprawę wg SQ-ISHI raportowało u ok. 26% - 54% chorych, za wyjątkiem niepokoju związanego z iniekcją (22% chorych) oraz trudnościami związanymi z iniekcją (22% chorych). Odsetek chorych zgłaszających pogorszenie wyniku wg SQ-ISHI w zależności od domeny zawierał się w zakresie ok. 4% -13%.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 2.
Zmiana wyniku wg SQ-ISHI



MCD ≥ 2 pkt.

6.1.7.3. Nieobecność w pracy

Według danych wskazanych w dokumencie EMA 2019, w chwili rozpoczęcia badania HAVEN 3, brak opuszczonego jakiegokolwiek dnia w pracy zgłosiło 6 chorych w grupie niestosującej profilaktyki, 18 chorych w grupie stosującej emicizumab w ramach profilaktyki w dawce

1,5 mg/kg co tydz. i 14 chorych w grupie stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg co tydz. Po 25 tygodniu badania *HAVEN 3* odnotowano w grupach A i B wzrost liczby chorych, którzy nie opuścili jakiegokolwiek dnia w pracy (odpowiednio 24 i 21 chorych w grupie A i B), oraz brak zmian w grupie C (6 chorych w 25. tyg.).

Różnica między grupami A i C dla częstość występowania w 25. tyg. braku opuszczonych dni w pracy była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej EMI), a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 28.
Częstość występowania braku opuszczonych dni w pracy (porównanie grupa A vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>HAVEN 3</i> (EMA 2019)	Brak opuszczonych dni w pracy	25 tydz.	24 (66,7)	36	6 (33,3)	18	4,00 (1,20; 13,28)	0,33 (0,07; 0,60)	4 (2; 15)	TAK

Tabela 29.
Częstość występowania braku opuszczonych dni w pracy (porównanie grupa B vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>HAVEN 3</i> (EMA 2019)	Brak opuszczonych dni w pracy	25 tydz.	21 (60,0)	35	6 (33,3)	18	3,00 (0,91; 9,87)	0,27 (-0,005; 0,54)	NIE

6.1.8. Hospitalizacja

Według danych wskazanych w publikacji *EMA 2019* średnia liczba dni hospitalizacji w czasie randomizowanej fazy badania *HAVEN 3* wynosiła 0,11 dni w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C), 0,17 dni w grupie otrzymującej EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki (grupa A) i 0,43 dni w grupie stosującej EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki (grupa B).

Różnice między grupami A i C oraz B i C w odniesieniu do średniej liczby dni hospitalizacji, nie były istotne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 30.
Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa A vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		MD** (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
HAVEN 3 (EMA 2019)	Hospitalizacja [dni]	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	0,17 (0,78)	36	0,11 (0,38)	18	0,06 (-0,25; 0,37)	NIE

*SD obliczono na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji

**ang. *mean difference* – różnica średnich

Tabela 31.
Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa B vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
HAVEN 3 (EMA 2019)	Hospitalizacja [dni]	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	0,43 (1,60)	35	0,11 (0,38)	18	0,32 (-0,24; 0,88)	NIE

*SD obliczono na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji

6.1.9. Zabiegi chirurgiczne

Według danych wskazanych w publikacji *EMA 2019*, w badaniu *HAVEN 3* zabiegi chirurgiczne i procedury wykonywano ze zbliżoną częstością w grupach stosujących EMI w ramach profilaktyki (grupa A i B) oraz w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości wykonywania zabiegów chirurgicznych i procedur.

Należy jednak zaznaczyć iż okres obserwacji w badaniu *HAVEN 3* mógł być zbyt krótki by wiarygodnie porównać częstość wykonywania zabiegów i procedur chirurgicznych w obu grupach. Wiarygodna ocena tego punktu końcowego może wymagać prowadzenia wieloletniej obserwacji, najlepiej w warunkach praktyki klinicznej, nie zaś nie badania eksperymentalnego.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 32.
Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa A vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>HAVEN 3</i> (EMA 2019)	Zabiegi chirurgiczne lub procedury	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	3 (8,3)	36	2 (11,1)	18	0,73 (0,11; 4,80)	-0,03 (-0,20; 0,14)	NIE

Tabela 33.
Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa B vs C)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>HAVEN 3</i> (EMA 2019)	Zabiegi chirurgiczne lub procedury	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	8 (22,9)	35	2 (11,1)	18	2,37 (0,45; 12,57)	0,12 (-0,08; 0,32)	NIE

6.2. HAVEN 6

6.2.1. Krwawienia

W badaniu *HAVEN 6* wskaźnik ABR przed leczeniem EMI (do 24. tyg. przed rozpoczęciem leczenia EMI) wyniósł 10,1 (95% CI: 6,93; 14,76), a po rozpoczęciu leczenia EMI wyniósł 2,3 (95% CI: 1,67; 3,12). Mediana okresu obserwacji w czasie leczenia EMI wyniosła 55,6 tyg.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 34.

Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania *HAVEN 6*

Badanie	Punkt końcowy	Przed leczeniem EMI N=72	Po leczeniu EMI N=72	p-value
<i>HAVEN 6 (Négrier 2023)</i>	ABR (95% CI)	10,1 (6,93; 14,76)	2,3 (1,67; 3,12)	b/d

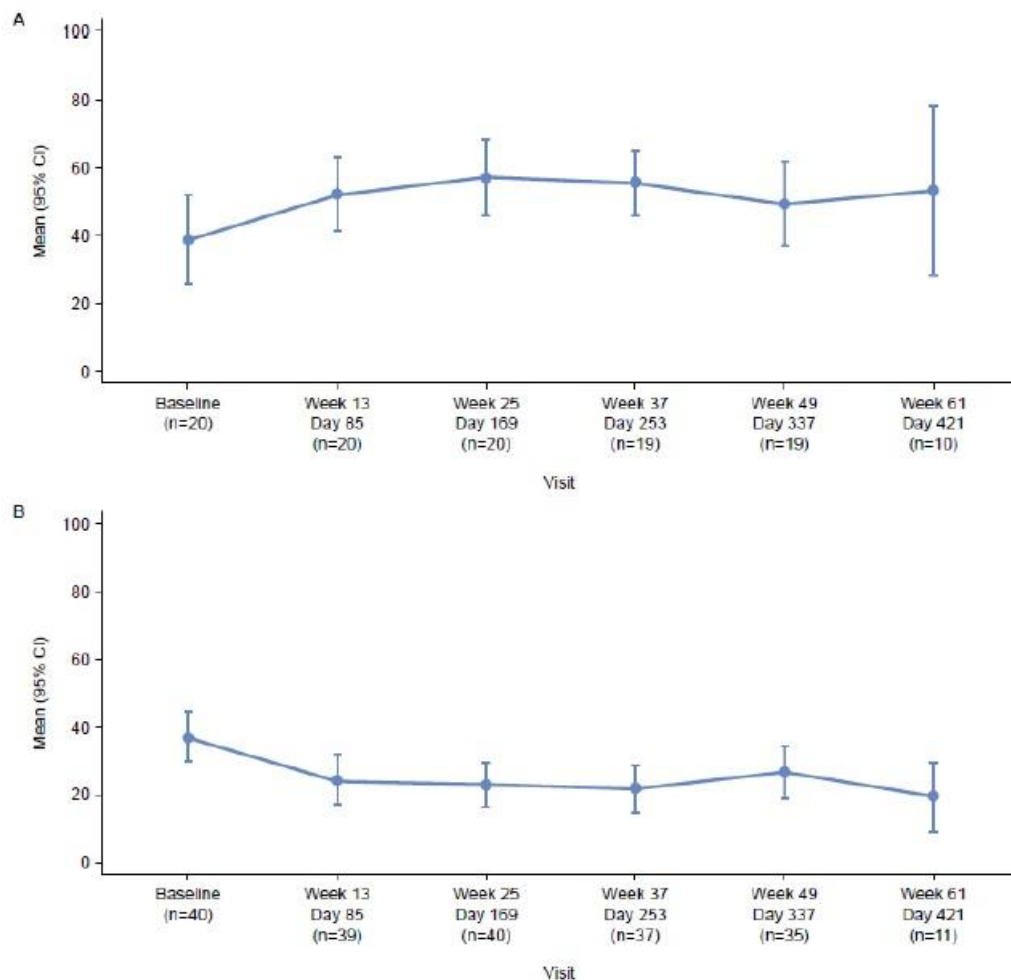
6.2.2. Jakość życia

6.2.2.1. Kwestionariusz CATCH

W badaniu *HAVEN 6* u chorych z wszystkich grup wiekowych z umiarkowaną postacią hemofilii A HRQoL oceniano posługując się kwestionariuszem CATCH. Kwestionariusz CATCH (wersja 1.0) to zwalidowane narzędzie oceniające wpływ hemofilii i jej leczenia. Istnieją różne wersje kwestionariusza dla chorych dorosłych, dzieci i młodzieży oraz opiekunów dzieci i młodzieży. W badaniu zastosowano 2 wersje kwestionariusza CATCH tj. wersję dla dorosłych (wiek ≥ 18 lat) oraz wersję dla dzieci (wiek 8-17 lat).

Jakość życia związana ze stanem zdrowia podczas profilaktyki emicizumabem pozostała na ogół stabilna, wykazując konsekwentną poprawę w obszarze obciążenia leczeniem w kwestionariuszu CATCH we wszystkich grupach respondentów.

Rysunek 3.
Średni wynik kwestionariusza CATCH



A - Chorzy w wieku 8–17 lat, wyższy wynik = mniejsze postrzegane obciążenie leczeniem

B - Uczestnicy w wieku ≥18 lat niższy wynik = mniejsze postrzegane obciążenie związane z leczeniem.

6.2.3. Zadowolenie z leczenia

W badaniu *HAVEN 6* ok. 96% chorych zadeklarowało, że preferuje leczenie emicizumabem względem poprzedniego leczenia. Z kolei 1 (1,9%) chory określił, że preferuje poprzednie leczenie, a 1 (1,9%) określił brak preferencji co do leczenia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 35.

Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref

Badanie	Punkt końcowy	EMI N=52
<i>HAVEN 6 (Négrier 2023)</i>	Preferowane leczenie podawane w badaniu względem poprzedniego leczenia	50 (96,2)
	Preferowane poprzednio stosowane leczenie	1 (1,9)
	Brak preferencji	1 (1,9)

6.3. HAVEN 7

6.3.1. Krawienia

W abstrakcie konferencyjnym *Pipe 2022* przedstawiono wyniki badania *HAVEN 7* – wieloośrodkowego, otwartego badania fazy IIIb z udziałem 54 niemowląt w wieku ≤ 12 miesiąca chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitora. Dane odcięto 31.03.2022 roku, co odpowiada analizie śródkresowej.

W badaniu krwawienia raportowano u 31 (57,4%) chorych, a łączna liczba krwawień wyniosła 77. Z kolei łączna liczba krwawień leczonych wyniosła 14, przy czym krwawienia te wystąpiły u 12 (22,2%) chorych.

Wskaźnik ABR dla krwawień leczonych wyniósł 0,4 (95% CI: 0,23; 0,65). Wskaźnik ABR dla wszystkich krwawień oraz wskaźnik AJBR dla krwawień leczonych wyniósł kolejno 1,9 (95% CI: 1,35; 2,68) oraz 0,1 (95% CI: 0,01; 0,22). Brak krwawień leczonych raportowano u ok. 78% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 36.

Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego *Pipe 2022*

		Przed leczeniem EMI
Liczba chorych		54
Liczba chorych z ≥ 1 krwawieniem, n (%)		31 (57,4)
Całkowita liczba krwawień		77 ²¹
Krwawienia spontaniczne, n (%) ¹	Ogółem	5 (6,5)/N=77
Krwawienia spontaniczne, n (%) ²	Dostawowe	0 (0,0)
	Domięśniowe	0 (0,0)
	Inne	5 (100,0)/N=5
Krwawienia urazowe, n (%) ¹	Ogółem	68 (88,3)/N=77
Krwawienia urazowe, n (%) ³	Dostawowe	2 (2,9)/N=68
	Domięśniowe	1 (1,5)/N=68
	Inne	65 (95,6)/N=68
Krwawienia związane z procedurą/operacją		4 (5,2)/N=77
Liczba chorych z ≥ 1 krwawieniem leczonym, n (%)		12 (22,2)

²¹ U jednego chorego raportowano 12 krwawień (wszystkie urazowe, żadne krwawienie nie było dostawowe/domięśniowe/leczone).

		Przed leczeniem EMI
Całkowita liczba krawień leczonych		14
Spontaniczne krwawienia leczone		0 (0,0)
Krwawienia urazowe leczone ⁴	Ogółem	14 (100,0)/N=14
Krwawienia urazowe leczone ⁵	Dostawowe	2 (14,3)/N=14
	Domięśniowe	1 (7,1)/N=14
	Inne	11 (78,6)/N=14
Liczba chorych z brakiem krawień, n (%)	Wszystkie krwawienia	23 (42,6)
	Krwawienia leczone	42 (77,8)
	Spontaniczne krwawienia leczone	54 (100,0)
	Dostawowe krwawienia leczone	52 (96,3)
Roczny wskaźnik krawień, średnia (95% CI)	ABR dla wszystkich krawień	1,9 (1,35; 2,68)
	ABR dla krawień leczonych	0,4 (0,23; 0,65)
	ASBR dla krawień leczonych	n/o
	AJBR dla krawień leczonych	0,1 (0,01; 0,22)

Skróty: ABR – roczny wskaźnik krawień, AJBR – roczny wskaźnik krawień do stawów, ASBR – roczny wskaźnik krawień spontanicznych

¹% obliczony w przeliczeniu na liczbę wszystkich krawień (N=77)

²% obliczony w przeliczeniu na łączną liczbę krawień spontanicznych (N=5)

³% obliczony w przeliczeniu na łączną liczbę krawień urazowych (N=5)

⁴% obliczony w przeliczeniu na łączną liczbę krawień leczonych (N=14)

⁵% obliczony w przeliczeniu na łączną liczbę krawień urazowych leczonych (N=14)

6.4. Escobar 2023

6.4.1. Krwawienia

W badaniu obserwacyjnym, retrospektywnym *Escobar 2023* przedstawiono wyniki w czasie stosowania czynników FVIII oraz po zmianie leczenia czynnikami FVIII na emicizumab. Wyniki pozyskano z systemu APCD, który zbiera dane z ok. 80% systemów opieki zdrowotnej w USA.

Liczba wszystkich krawień raportowanych przed leczeniem EMI (w czasie leczenia czynnikami FVIII) wyniosła 82, a po zmianie leczenia na emicizumab wyniosła 45. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Średni (SD) roczny wskaźnik krawień w zależności od typu krawień wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI:

- **ABR** (roczny wskaźnik wszystkich krawień): 0,25 (0,69) vs 0,20 (0,72); p=0,4456;

- **ASBR** (roczny wskaźnik krwawień spontanicznych): 0,23 (0,68) **vs** 0,18 (0,71); p=0,5173
- **ASJBR** (roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów): 0,18 (0,60) **vs** 0,18 (0,71); p=0,9630;
- **ATBR** (roczny wskaźnik krwawień urazowych): 0,02 (0,09) **vs** 0,01 (0,09); p=0,4388;
- **ATJBR** (roczny wskaźnik krwawień urazowych do stawów): 0,00 (0,03) **vs** 0,01 (0,06); p=0,4758.

Powyższe wyniki wskazują, że dla wszystkich kategorii rocznych krwawień uzyskano redukcję średniego wskaźnika po zmianie leczenia na emicizumab. Obserwowane różnice nie były jednak istotne statystycznie. Autorzy badania zauważają również, że na wielkość obserwowanej różnicy może wpływać różnica w okresie obserwacji chorych przed i po rozpoczęciu leczenia EMI. Średni okres obserwacji chorych przed zastosowaniem EMI był prawie 2-krotnie dłuższy niż po zastosowaniu EMI (978 vs 522 dni).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 37.

Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania *Escobar 2023*

		Przed leczeniem EMI N=131	Po leczeniu EMI N=131	p-value
Liczba wszystkich krwawień, n		82	45	0,9491
ABR, średnia (SD)		0,25 (0,69)	0,20 (0,72)	0,4456
ASBR, średnia (SD)		0,23 (0,68)	0,18 (0,71)	0,5173
ASJBR, średnia (SD)		0,18 (0,60)	0,18 (0,71)	0,9630
ATBR, średnia (SD)		0,02 (0,09)	0,01 (0,09)	0,4388
ATJBR, średnia (SD)		0,00 (0,03)	0,01 (0,06)	0,4758
ABR w grupach wiekowych, średnia (SD)	0-2 r.ż.	n/d	n/d	n/d
	3-6 r.ż.	0,11 (0,21)	0 (0,00)	0,1060
	7-12 r.ż.	0,42 (1,00)	0,37 (1,42)	0,8739
	13-17 r.ż.	0,15 (0,29)	0,05 (0,17)	0,1709
	18-26 r.ż.	0,35 (0,75)	0,28 (0,73)	0,7320
	>26 r.ż.	0,21 (1,00)	0,17 (0,46)	0,6927
ABR w grupach wg wyniku CCI, średnia (SD)	0	0,25 (0,72)	0,20 (0,74)	0,5850
	1	0,14 (0,29)	0 (0,00)	0,1079
	2	1,01 (0,26)	0,86 (1,49)	0,8773

		Przed leczeniem EMI N=131	Po leczeniu EMI N=131	p-value
	3+	0,17 (0,16)	0,17 (0,30)	0,9956

Wskaźniki rocznych krwawień zostały oszacowane na podstawie liczby krwawień rozliczonych w ramach systemu opieki zdrowia

Skróty: ABR – roczny wskaźnik krwawień, ASBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, ASJBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów, ATBR – roczny wskaźnik krwawień urazowych, ATJBR – roczny wskaźnik krwawień urazowych do stawów

Tabela 38.
Ocena liczby krwawień na podstawie badania *Escobar 2023*

	Przed leczeniem EMI		Po leczeniu EMI		p-value
	Liczba krwawień, n	% krwawień	Liczba krwawień, n	% krwawień	
Wszystkie krwawienia	82	n/d	45	n/d	0,9491
Krwawienia spontaniczne					
Wszystkie krwawienia	73	100	42	100	0,9505
Stawowe	64	88	42	100	0,9105
Do tkanek miękkich (mięśni)	1	1	0	0	n/d
Wewnątrzczaszkowe	2	3	0	0	n/d
Żołądkowo-jelitowe	2	3	0	0	n/d
Do układu moczowo-płciowego	0	0	0	0	n/d
Do jam ciała	0	0	0	0	n/d
Okoloporodowe	0	0	0	0	n/d
Twarzowe	4	5	0	0	n/d
Inne	0	0	0	0	n/d
Krwawienia urazowe					
Wszystkie krwawienia	9	100	3	100	n/d
Stawowe	2	22	2	67	n/d
Do tkanek miękkich	2	22	0	0	n/d
Wewnątrzczaszkowe	0	0	0	0	n/d
Żołądkowo-jelitowe	0	0	0	0	n/d
Do układu moczowo-płciowego	0	0	0	0	n/d

	Przed leczeniem EMI		Po leczeniu EMI		
Do jam ciała	1	11	0	0	n/d
Okoloporodowe	0	0	0	0	n/d
Twarzowe	1	11	0	0	n/d
Inne	3	33	1	33	n/d

6.5. McCary 2021

6.5.1. Krwawienia

W badaniu obserwacyjnym *McCary 2021* krwawienia klasyfikowano jako wszystkie krwawienia (na które składały się krwawienia leczone oraz nieleczone), krwawienia urazowe oraz krwawienia stawowe.

U chorych z hemofilią A bez inhibitora średni wskaźnik ABR dla krwawień leczonych przed zastosowaniem EMI wyniósł 1,6 (95% CI: 0,9; 2,4), a po zastosowaniu EMI uległ redukcji do wartości 0,4 (95% CI: 0,2; 0,6). Zmiana była istotna statystycznie. Z kolei wskaźnik ABR wyrażony w postaci mediany wyniósł 0 przed rozpoczęciem leczenia EMI i utrzymał się przy tej wartości po leczeniu EMI. Również w przypadku pozostałych kategorii krwawień tj. wszystkich krwawień, krwawień pourazowych oraz krwawień stawowych obserwowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień. Redukcja była istotna statystycznie w przypadku wszystkich krwawień i krwawień do stawów.

Odsetek chorych bez krwawień w czasie pierwszych 6. miesięcy po rozpoczęciu leczenia EMI względem 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia EMI wzrósł od wartości 59% do 89%. Zmiana była istotna statystycznie.

Autorzy badania wyodrębnili również wyniki dla chorych w wieku od 0 do <2 r.ż., od 2 do <6 r.ż. oraz od 6 do <12 r.ż. Wyniki uzyskiwane w populacji młodszej określono jako zbliżone do populacji całkowitej.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 39.

Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania *McCary 2021*

	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI	p-value
Liczba chorych	76		-
ABR dla krwawień leczonych, średnia (95% CI)	1,6 (0,9; 2,4)	0,4 (0,2; 0,6)	0,0025
ABR dla krwawień leczonych, mediana (IQR)	0 (0; 2,0)	0 (0)	-
Chorzy z brakiem krwawień wymagających leczenia [%]	59	89	0,0001
ABR dla wszystkich krwawień, średnia (95% CI)	1,8 (1,1; 2,5)	0,9 (0,4; 1,4)	0,0163
ABR dla krwawień pourazowych, średnia (95% CI)	0,6 (0,3; 1,0)	0,3 (0,1; 0,5)	0,2160
AJBR, średnia (95% CI)	0,8 (0,2; 1,4)	0,1 (0; 0,2)	0,04

Skróty: ABR – roczny wskaźnik krwawień, AJBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów

Tabela 40.

Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania *McCary 2021* w populacji młodszej

Parametr	0-<2 r.ż. (N=10)		2-<6 years (N=15)		6-<12 years (N=24)	
	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI
ABR dla krwawień leczonych, średnia (95% CI)	2 (0,5; 3,5)	0,5 (0; 1,1)	1,5 (0,4; 2,5)	0,3 (0; 0,6)	0,6 (0,1; 1,1)	0,2 (0; 0,5)
ABR dla krwawień leczonych, mediana (IQR)	2 (0,5; 4)	0 (0; 1,1)	0 (0; 2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chorzy z brakiem krwawień wymagających leczenia ¹ [%]	42	83	60	95	82	94
ABR dla wszystkich krwawień, średnia (95% CI)	2,4 (0,9; 3,9)	0,7 (0; 1,5)	1,7 (0,6; 2,8)	1,4 (0; 3,5)	0,8 (0; 1,5)	0,5 (0,1; 0,9)
ABR dla krwawień pourazowych, średnia (95% CI)	1 (0; 2)	0,4 (0; 1)	0,5 (0; 1)	0,2 (0; 0,4)	0,3 (0; 0,6)	0,1 (0; 0,2)
AJBR, średnia (95% CI)	0 (0)	0 (0)	0,8 (0,1; 1,5)	0 (0)	0,3 (0; 0,7)	0,2 (0; 0,4)

6.6. Materiały konferencyjne dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej

6.6.1. *ab. konf. Wall 2023*

W abstrakcie konferencyjnym *Wall 2023* zaprezentowano wyniki badania obserwacyjnego z udziałem chorych leczonych emicizumabem od 01.08.2019 r. do 30.09.2021 r. w ramach praktyki klinicznej w UK.

Analiza dla 144 chorych zgłaszających krwawienia wykazała, że u 73% chorych obserwowano redukcję krwawień, a zmiana była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Dodatkowo przedstawiono porównanie kohorty, która zmieniła leczenie na EMI oraz kohorty która nie zmieniła leczenie na EMI. Analizę przeprowadzono wśród chorych z aktywnymi krwawieniami do stawów docelowych wg kryteriów ISTH. Mediana okresu obserwacji dla chorych z krwawienia do stawów wyniosła 21 mies. W tym czasie w kohorcie, która zmieniła leczenie na EMI u ok. 74% chorych obserwowano redukcję liczby stawów docelowych, a jedynie u ok. 6% chorych zwiększenie liczby stawów docelowych. Z kolei w kohorcie, która nie zmieniła leczenia na EMI u ok. 42% chorych raportowano redukcję liczby stawów docelowych, a u 33% wzrost liczby stawów docelowych. Różnica między kohortami była istotna statystycznie ($p=0,004$). Biorąc pod uwagę, że częste krwawienia do stawów wymagają u chorych hospitalizacji, można wnioskować, że zastosowanie EMI może wpłynąć na zmniejszenie liczby hospitalizacji.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 41.

Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego *Wall 2023*

Parametr	Zmiana leczenia na EMI
Liczba chorych	144 ¹
Chorzy z redukcją krwawień po zmianie leczenia na EMI n (%)	105 (72,9); $p < 0,001$

Skróty: ABR – roczny wskaźnik krwawień, AJBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów, ASBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych

¹Liczba chorych, u których raportowano krwawienia

Tabela 42.

Ocena skuteczności emicizumabu u chorych z krwawieniami do stawów wg kryteriów ISTH na podstawie abstraktu konferencyjnego *Wall 2023*

Parametr	Brak zmiany leczenia na EMI	Zmiana leczenia na EMI
Liczba chorych	45	35
Liczba stawów docelowych, w obrębie których występuje krwawienie wg ISTH	69	51
Liczba chorych, u których zmniejszyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	19 (42,2)	26 (74,3)
p-value dla różnicy między grupami	p=0,004	
Liczba chorych, u których zwiększyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	15 (33,3)	2 (5,7)
p-value dla różnicy między grupami	p=0,004	

¹Liczba chorych obliczona na podstawie odsetka

6.6.2. ab. konf. Hay 2022

W abstrakcie konferencyjnym *Hay 2022* przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego z udziałem chorych leczonych emicizumabem od 01.08.2019 r. do 30.03.2021. w ramach praktyki klinicznej w UK. Porównanie wewnątrz grupy przeprowadzono z podziałem na chorych w wieku <18 r.ż. (N=85) oraz chorych w wieku ≥18 r.ż. (N=174). Porównanie przeprowadzono względem wcześniejszej profilaktyki czynnikami FVIII.

Po zmianie leczenia na emicizumab odsetek chorych z brakiem krwawień wymagających leczenia wzrósł z 36% do 80% u chorych w wieku <18 r.ż. oraz wzrósł z 30% do 68% u chorych w wieku ≥18 r.ż. W obydwu kohortach zmiana była istotna statystycznie (p < 0,001).

Mediana rocznego wskaźnika krwawień (ABR) oraz rocznego wskaźnika krwawień do stawów (AJBR) po leczeniu EMI uległa istotnej statystycznie redukcji zarówno w kohorcie chorych w wieku <18 r.ż. oraz w wieku ≥18 r.ż. Wartość wskaźnika krwawień przedstawiono poniżej:

- w kohorcie <18 r.ż.:
 - mediana ABR uległa redukcji z wartości 2,9 (2,2; 3,9) do 0,3 (0,2; 0,5);
 - mediana AJBR uległa redukcji z wartości 1,2 (0,4; 3,0) do 0,0 (0,0; 0,0);
- w kohorcie ≥18 r.ż.:
 - mediana ABR uległa redukcji z wartości 6,6 (5,4; 8,1) do 0,8 (0,6; 1,1);
 - mediana AJBR uległa redukcji z wartości 2,7 (0,5; 7,3) do 0,0 (0,0; 0,9).

Mediana rocznego wskaźnika krwawień spontanicznych (ASBR) w obydwu grupach uległa redukcji z wartości 0,6 (0,0; 2,6) do 0,0 (0,0; 0,0). Autorzy nie określili wartości p-value dla tej zmiany.

Dodatkowo przedstawiono porównanie kohorty chorych, którzy nie zmienili leczenia na EMI oraz którzy zmienili leczenie na EMI. Porównawczą ocenę ww. kohort przeprowadzono wśród chorych z aktywnymi krwawieniami do stawów docelowych wg kryteriów ISTH. Chorzy, którzy nie zmienili leczenia, wykazywali zwiększenie liczby stawów docelowych w porównaniu z chorymi, którzy zmienili leczenie na EMI (liczba chorych, u których nastąpiło zwiększenie liczby stawów docelowych wyniosła kolejno 34% vs 7%; p=0,02). Chorzy, którzy zmienili leczenie na EMI, wykazali wyższą redukcję liczby stawów docelowych w porównaniu z osobami, które nie zmieniły leczenia (liczba chorych, u których wystąpiła redukcja liczby stawów docelowych wyniosła odpowiednio 67% vs 41%; p=0,02).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 43.

Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego Hay 2022

Parametr	Wiek <18 r.ż.		Wiek ≥18 r.ż.	
	Przed leczeniem EMI ¹	Po leczeniu EMI	Przed leczeniem EMI ¹	Po leczeniu EMI
Liczba chorych	259			
Wiek, mediana (IQR) [lata]	10 (7; 13)		39 (28; 50)	
Czas obserwacji, mediana (IQR) [tyg.]	106 (96; 114)	56 (40; 66)	106 (95; 116)	57 (38; 67)
ABR, mediana (IQR)	2,9 (2,2; 3,9)	0,3 (0,2; 0,5) ²	6,6 (5,4; 8,1)	0,8 (0,6; 1,1) ²
AJBR, mediana (IQR)	1,2 (0,4; 3,0)	0,0 (0,0; 0,0) ²	2,7 (0,5; 7,3)	0,0 (0,0; 0,9) ²
ASBR, mediana (IQR)	0,6 (0,0; 2,6)	0,0 (0,0; 0,0)	0,6 (0,0; 2,6)	0,0 (0,0; 0,0)
Chorzy z brakiem krwawień wymagających leczenia [%]	36	80 ²	30	68 ²
Zmiana ABR, mediana (IQR) ³	-0,7 (-3,4; 0,05)		-3,4 (-8,0; 0,31)	

Skróty: ABR – roczny wskaźnik krwawień, AJBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów, ASBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych

¹wcześniejsza profilaktyka czynnikami FVIII prowadzono u osób w wieku ≥6 miesięcy

²p <0,001 dla zmiany wewnątrz grupy

³Analiza przeprowadzona wśród 78 chorych, u których wystąpiło krwawienie po leczeniu EMI.

Tabela 44.

Ocena skuteczności emicizumabu u chorych z krwawieniami do stawów wg kryteriów ISTH na podstawie abstraktu konferencyjnego Hay 2022

Parametr	Brak zmiany leczenia na EMI	Zmiana leczenia na EMI
Liczba chorych	58	27
Liczba stawów docelowych, w obrębie których występuje krwawienie wg ISTH	44	88

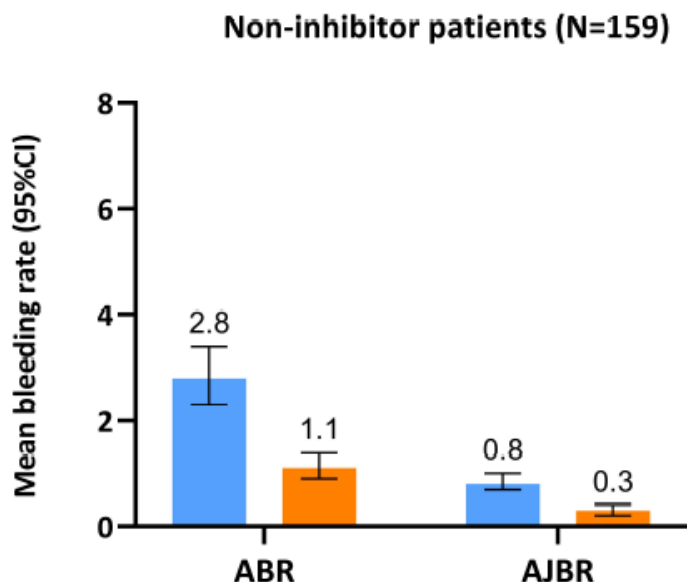
Parametr	Brak zmiany leczenia na EMI	Zmiana leczenia na EMI
Liczba chorych, u których zmniejszyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	24 (41,4)	18 (66,6)
p-value dla różnicy między grupami	p=0,02	
Liczba chorych, u których zwiększyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	20 (34,5)	2 (7,4)
p-value dla różnicy między grupami	p=0,02	

¹Liczba chorych obliczona na podstawie odsetka

6.6.3. ab. konf. Van Der Zwet 2022

W abstrakcie konferencyjnym *van Der Zwet 2022* przedstawiono wyniki z rejestru *PedNet Registry* (NCT02979119). Do analizy włączono chorych w wieku <18 r.ż. przed rozpoczęciem leczenia emicizumabem z hemofilią A bez inhibitora oraz z inhibitorem. W populacji całkowitej z badania 80% chorych stosowało wcześniej profilaktykę czynnikami FVIII, a 20% chorych stosowało czynniki FVIII na żądanie.

U chorych z hemofilią A bez inhibitora średnia wartość ABR uległa redukcji z wartości 2,8 przed leczeniem EMI do wartości 1,1 podczas leczenia EMI. Zmiana była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Średnia wartość wskaźnika AJBR również uległa istotnej statystycznie redukcji z wartości 0,8 do 0,3 ($p < 0,001$).



6.6.4. ab. konf. Batt 2021

W abstrakcie konferencyjnym *Batt 2021* przedstawiono wyniki badania retrospektywnego, obserwacyjnego z udziałem chorych na hemofilię A bez inhibitora. Dane chorych pozyskano z bazy danych *IQVIA PharMetrics* (dane z lat 2015-2020). Wszyscy chorzy włączeni do analizy stosowali uprzednio profilaktykę czynnikami krzepnięcia FVIII.

Średnia wartość ABR uległa redukcji z wartości 0,68 przed leczeniem EMI do wartości 0,55 podczas leczenia EM (MD=-0,128 (95% CI: -0,441; 0,184)).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 45.

Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego *Batt 2021*

		Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI
Liczba chorych		121	
Wiek, mediana (IQR) [lata]		25,9 (2; 63)	
Okres obserwacji, średnia (SD) [lata]		2,5 (1,5)	1,1 (0,4)
ABR, średnia		0,68	0,55
		MD (05% CI): -0,128 (-0,441; 0,184)	
Zmiana ABR po leczeniu EMI, n (%)	Brak zmian	-	51 (42,1)
	Poprawa	-	46 (38,0)
	Pogorszenie	-	24 (19,8)

6.6.5. ab. konf. Cockerham 2021

W abstrakcie konferencyjnym *Cockerham 2021* przedstawiono wyniki badania retrospektywnego, obserwacyjnego, które zostało przeprowadzone między listopadem 2014 r. a styczniem 2021 r. W badaniu wykorzystano dane pochodzące z bazy aptecznej, obejmującej łącznie ponad 5 000 chorych na hemofilię A w Stanach Zjednoczonych. Do analizy włączono chorych płci męskiej z hemofilią A bez inhibitora, dla których dostępne były dane dla 6 mies. przed odnotowaniem rozpoczęcia leczenia w bazie (*pre-index*) oraz dane dla 6 mies. obserwacji (*post-index*) lub byli leczeni czynnikiem FVIII po 05.2015 r.

W analizie uwzględniono 118 chorych leczonych EMI, w tym 26 (22,0%) chorych stosowało wcześniej czynnik krzepnięcia FVIII.

Zmiana średniego rocznego wskaźnika krwawień po leczeniu EMI wyniosła -0,91 (95% CI: -1,36; -0,50). Z kolei zmiana średniego rocznego wskaźnika krwawień spontanicznych (ASBR) oraz krwawień do stawów (AJBR) wyniosła odpowiednio -0,40 (95% CI: -0,71; -0,13) i -0,37 (95% CI: -0,66; -0,17).

Tabela 46.

Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego *Cockerham 2021*

	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI	Różnica
ABR, średnia (95% CI)	1,97 (1,51; 2,53)	1,07 (0,77; 1,40)	-0,91 (-1,36; -0,50)
ASBR, średnia (95% CI)	1,13 (0,78; 1,58)	0,59 (0,39; 0,83)	-0,54 (-0,91; -0,21)
AJBR, średnia (95% CI)	0,99 (0,70; 1,38)	0,60 (0,41; 0,82)	-0,40 (-0,71; -0,13)
ASJBR, średnia (95% CI)	0,73 (0,47; 1,09)	0,37 (0,23; 0,54)	-0,37 (-0,66; -0,17)
Roczny wskaźnik krwawień urazowych	0,79 (0,56; 1,06)	0,38 (0,23; 0,56)	-0,41 (-0,66; -0,17)

Skróty: ABR – roczny wskaźnik krwawień, AJBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów, ASBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, ASJBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów

6. Ocena bezpieczeństwa emicizumabu

6.7. HAVEN 3

W odnalezionych publikacjach do badania *HAVEN 3* nie przedstawiono danych umożliwiających przedstawienie oceny bezpieczeństwa EMI w ramach takiego porównania jak w przypadku oceny skuteczności (tj. grupa D vs chorzy stosujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w badaniu nieinterwencyjnym). Dane w publikacji *Mahlangu 2018* dotyczące oceny bezpieczeństwa dostępne były jedynie dla poszczególnych grup chorych stosujących profilaktykę EMI w badaniu *HAVEN 3* i takie dane zaprezentowano w podrozdziałach poniżej. Ponieważ we wszystkich zaprezentowanych grupach chorzy stosowali profilaktykę EMI odstąpiono od wykonywania obliczeń statystycznych. Dane te uwzględniono jedynie w celach poglądowych.

Dodatkowo w dokumencie *EMA 2019* przedstawiono porównawczą ocenę profilu bezpieczeństwa w grupach stosujących profilaktykę EMI względem grupy nieotrzymującej profilaktyki (porównanie grupa A vs C i B vs C).

Dane w publikacji *Mahlangu 2018* przedstawiono z datą odcięcia 15 września 2017 roku. Według danych wskazanych w publikacji *Mahlangu 2018*, mediana (zakres) czasu trwania ekspozycji na lek u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki wynosiła:

- 29,3 (17,3; 49,1) tygodnia w grupie A;
- 30,1 (6,1; 50,1) tygodnia w grupie B;
- 7,1 (0,1; 26,1) tygodnia w grupie C²²;
- 33,1 (18,0; 48,1) tygodnia w grupie D.

W niniejszym opracowaniu w ramach oceny bezpieczeństwa EMI uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zgon;
- zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (w tym ciężkie);
- powstanie nowych inhibitorów.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

²² dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI

6.7.1. Emicizumab podawany w ramach profilaktyki

6.7.1.1. Zgon

W badaniu *HAVEN 3* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 47.
Częstość występowania zgonu u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki							
			EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, a następnie niestosujących profilaktyki przez ≥24. tyg. badania HAVEN 3 (grupa C)*^		EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zgon**	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63

*dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI

**ponieważ we wszystkich zaprezentowanych grupach chorzy stosowali profilaktykę EMI odstąpiono od obliczeń statystycznych

^w chwili odcięcia danych 1 chorego utracono z okresu obserwacji oraz 1 chory czekał na rozpoczęcie terapii EMI

6.7.1.2. Zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane ze stosownym leczeniem (w tym ciężkie)

Ogółem w badaniu *HAVEN 3* odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 1 (2,8%) chorego w grupie A, 3 (8,6%) chorych w grupie B i 8 (12,7%) chorych w grupie D. U żadnego z chorych nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.

W badaniu *HAVEN 3* odnotowano również wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B, 19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, najczęściej u chorych występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które odnotowano u 25% chorych stosujących EMI w grupie A, 20% chorych w grupie B, około 13% chorych w grupie C i około 32% chorych stosujących EMI w grupie D. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku mikroangiopatii zakrzepowej lub zdarzeń zakrzepowych.

W grupie B 1 (2,9%) chory, stosujący EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie przerwał leczenie z powodu wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które zostały uznane przez badacza za związane ze stosowaniem EMI.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 48.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosownym leczeniem (w tym ciężkich) u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki							
			EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, a następnie niestosujących profilaktyki przez ≥24. tyg. badania HAVEN 3 (grupa C)*^		EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (w tym ciężkie)*										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63
<i>HAVEN 3 (EMA 2019)</i>	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem^^	1 (2,8)		3 (8,6)		0 (0,0)		8 (12,7)	
<i>HAVEN 3 (EMA 2019)</i>	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zdarzenia niepożądane ogółem**	143		145		19		236	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki								
			EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, a następnie niestosujących profilaktyki przez ≥24. tyg. badania HAVEN 3 (grupa C)*^		EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)		
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
		Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		1 (2,9)***			0 (0,0)		0 (0,0)	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)			0 (0,0)		0 (0,0)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (11,1)	36	4 (11,4)	35	0 (0,0)	16	8 (12,7)	63	
		Zapalenie nosogardzieli	2 (5,6)		6 (17,1)		0 (0,0)		10 (15,9)		
		Grypa	1 (2,8)		3 (8,6)		0 (0,0)		5 (7,9)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Mikroangiopatia zakrzepowa	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki								
			EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, a następnie niestosujących profilaktyki przez ≥24. tyg. badania HAVEN 3 (grupa C)*^		EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)		
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
		Zdarzenia zakrzepowe									
Zaburzenia układu nerwowego											
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ból głowy	3 (8,3)	36	4 (11,4)	35	1 (6,3)	16	8 (12,7)	63	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ból stawów	7 (19,4)	36	6 (17,1)	35	1 (6,3)	16	14 (22,2)	63	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia^{***}	9 (25,0)	36	7 (20,0)	35	2 (12,5)	16	20 (31,7)	63	
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zdarzenia związane z nadwrażliwością układową, reakcjami anafilaktycznymi lub anafilaktoidalnymi	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)				

*dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI.

**dane zaprezentowano w publikacji jako liczbę zdarzeń a nie liczbę chorych, u których odnotowano zdarzenie

***chory przerwał leczenie z powodu wystąpienia wielu zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia (bezsenna o 2. stopniu nasilenia, łysienie o 1. stopniu nasilenia, koszmary senne o 2. stopniu nasilenia, letarg o 2. stopniu nasilenia, świąd o 1. stopniu nasilenia, ból głowy o 1. stopniu nasilenia i obniżony nastrój o 1. stopniu nasilenia. Zdarzenia te zostały uznane przez badacza za związane ze stosowaniem EMI

^w chwili odciążenia danych 1 chorego utracono z okresu obserwacji oraz 1 chory czekał na rozpoczęcie terapii EMI

^^w tym krwawienie (u 4 chorych), zaburzenia serca (u 1 chorego), zakażenie (u 3 chorych), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (u 3 chorych), poluznienie urządzenia ortopedycznego (u 1 chorego), zaburzenia psychiczne (u 1 chorego), uraz (ang. *trauma*) (u 1 chorego). Kamica nerkowa wystąpiła u 1 chorego w grupie D 34 dni po zwiększeniu dawki do 3 mg/kg m.c./tydz. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane w ocenie badacza za związane ze stosowaniem emicizumabu

^^^zdarzenie o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Zdarzenia te nie wymagały przerwania leczenia lub modyfikacji dawki

#ponieważ we wszystkich zaprezentowanych grupach chorzy stosowali profilaktykę EMI odstąpiono od obliczeń statystycznych

6.7.1.3. Powstanie nowych inhibitorów

U żadnego z chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki w badaniu *HAVEN 3* nie odnotowano powstania nowych inhibitorów czynnika VIII. Według autorów publikacji *Mahlangu 2018* u 2 chorych, u których odnotowano negatywne wyniki oceny inhibitorów w czasie analizy prowadzonej w lokalnym ośrodku w chwili kwalifikacji do badania, wykazano wykrywalny poziom inhibitora w próbkach testowanych centralnie w chwili rozpoczęcia badania i miano inhibitora uległo u tych chorych obniżeniu spontanicznie w czasie trwania badania *HAVEN 3*. U innego chorego, u którego przeprowadzono w 1987 roku indukcję tolerancji immunologicznej i u którego występował wykrywalny poziom przeciwciał w 13. tygodniu badania (1,6 j.B./ml), uległ on spontanicznemu obniżeniu w tygodniu 25. do wartości 0,7 j.B./ml.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 49.

Częstość powstania nowych inhibitorów czynnika FVIII u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki							
			EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, a następnie niestosujących profilaktyki przez ≥ 24. tyg. badania HAVEN 3 (grupa C)*^		EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Powstanie nowych inhibitorów czynnika VIII**	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63

*dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI

**ponieważ we wszystkich zaprezentowanych grupach chorzy stosowali profilaktykę EMI odstąpiono od obliczeń statystycznych

^w chwili odcięcia danych 1 chorego utracono z okresu obserwacji oraz 1 chory czekał na rozpoczęcie terapii EMI

6.7.2. Grupa A i B vs C

W publikacji *EMA 2019* przedstawiono porównawczą ocenę profilu bezpieczeństwa w grupach stosujących profilaktykę EMI względem grupy nieotrzymującej profilaktyki (porównanie grupa A i B vs C²³).

W badaniu nie odnotowano przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u żadnego chorego w grupie A, B i C. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych, ale różnice między grupami A vs C i B vs C nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

²³ dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy nie stosowali profilaktyki

Tabela 50.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i zdarzeń niepożądanych (porównanie grupa A vs grupa C)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 201555	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	0 (0,0)	36	0 (0,0)	18	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	1 (2,8)*		1 (5,6)**		0,49 (0,03; 8,24)	-0,03 (-0,15; 0,09)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE

*rozluźnienie urządzenia ortopedycznego (3. stopień nasilenia)

**krwiak (3. stopień nasilenia)

Tabela 51.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i zdarzeń niepożądanych (porównanie grupa B vs grupa C)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	0 (0,0)	35	0 (0,0)	18	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	3 (8,6)*		1 (5,6)**		1,59 (0,15; 16,52)	0,03 (-0,11; 0,17)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE

*krwawienie z nosa (2. stopień nasilenia), krwotok w części mózgowia (4. stopień nasilenia) i złamanie kości udowej (3. stopień nasilenia)

**krwiak (3. stopień nasilenia)

6.8. HAVEN 6

6.8.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W badaniu *HAVEN 6* zdarzenia niepożądane raportowano u 83,3% chorych, w tym u 20,8% chorych zdarzenie te określono jako związane z leczeniem. U żadnego chorego nie wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu, wycofania leczenia czy przerwania/modyfikacji dawki.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 13,9% chorych, a zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia raportowano u 5,6% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *HAVEN 6*

Badanie	OBS, mediana (IQR)	Punkt końcowy	EMI	N	
<i>HAVEN 6</i> (Négrier 2023)	55,6 (52,3; 61,6)	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych			
		Zdarzenia niepożądane	60 (83,3)	72	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0,0)	72	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania leczenia	0 (0,0)	72	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania/modyfikacji dawki	0 (0,0)	72	
		Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia	4 (5,6)	72	
		Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	15 (20,8)	72	
		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	12 (16,7)	72	
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	10 (13,9)	72	
		Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	Nadwrażliwość ogólnoustrojowa, reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna	0 (0,0)	72
			Zdarzenie zakrzepowe	1 (1,4)	72
			Mikroangiopatia zakrzepowa	0 (0,0)	72

6.8.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *HAVEN 6* najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy (ok. 17% chorych), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ok. 17% chorych) oraz ból stawów (ok. 15% chorych).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 53.

Zdarzenia niepożądane na podstawie badania *HAVEN 6*

Badanie	OBS, mediana (IQR)	Punkt końcowy	EMI	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	COVID-19	5 (6,9)	72
		Zapalenie nosogardzieli	5 (6,9)	72
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	Ból głowy	12 (16,7)	72
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	Ból stawów	11 (15,3)	72
		Ból kończyn	5 (6,9)	72
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	12 (16,7)	72
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	Upadek	4 (5,6)	72

6.8.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *HAVEN 6* łącznie odnotowano 10 ciężkich zdarzeń niepożądanych (u 8 chorych). Żadne ze zdarzeń nie wystąpiło u więcej niż 1 chorego.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 54.

Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania *HAVEN 6*

Badanie	OBS, mediana (IQR)	Punkt końcowy	EMI	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	COVID-19	1 (1,4)	72
		Zapalenie uchyłków	1 (1,4)	72
		Róża (<i>erysipelas</i>)	1 (1,4)	72
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	Hiperglikemia	1 (1,4)	72
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	Ból brzucha	1 (1,4)	72
		Zespół Mallory'ego-Weissa	1 (1,4)	72
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	Kolka nerkowa	1 (1,4)	72
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>HAVEN 6</i> (<i>Négrier 2023</i>)	55,6 (52,3; 61,6)	Wstrząs mózgu	1 (1,4)	72
		Kontuzja	1 (1,4)	72
		Ciało obce w przewodzie pokarmowym	1 (1,4)	72

7. Metaanaliza wyników z badań *HAVEN 1* i *HAVEN 3*

W związku z brakiem badań w pełni odpowiadających populacji docelowej, jak również w związku z przedstawieniem w analizie ekonomicznej efektywnego kosztu EMI (koszt efektywny dla populacji z inhibitorem i bez inhibitora), w analizie klinicznej przeprowadzono dodatkowo metaanalizę.

W celu przybliżenia całkowitego efektu związanego ze stosowaniem emicizumabu w populacji z hemofilią A metaanalizie poddano wyniki z badania *HAVEN 1* z udziałem chorych z hemofilią A z inhibitorem oraz badania *HAVEN 3* z udziałem chorych z hemofilią A bez inhibitora. Metaanalizę wykonano dla głównego parametru skuteczności tj. rocznego wskaźnika wszystkich krwawień (ABR) dla następujących porównań:

- badanie *HAVEN 1*: porównania wewnątrzgrupowe (ang. *inpatient*) grupy C tj. EMI w dawce 1,5 mg/tydz. w ramach profilaktyki vs wcześniejsza profilaktyka z zastosowaniem czynników omijających;
- badanie *HAVEN 3*: porównanie grupy A (EMI 1,5 mg/tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”) vs grupa C (brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”).

Głównym celem metaanalizy wyników dla populacji mieszanej jest przybliżenie efektu klinicznego, który może być obserwowany w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej podczas leczenia emicizumabem, dlatego wybór grup do porównania odbiega od zasad jakie nakazywałaby metoda kumulacji wyników z badań randomizowanych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 55.

Roczny wskaźnik krwawień – metaanaliza wyników z badań *HAVEN 1* i *HAVEN 3*

Punkt końcowy	<i>HAVEN 1</i> (EMA 2018) RR (95% CI)*	<i>HAVEN 3</i> (Mahlangu 2018) RR (95% CI)**	Metaanaliza wyników RR (95% CI)
Roczny wskaźnik wszystkich krwawień (ABR)	0,23 (0,119; 0,435)	0,05 (0,03; 0,10)	0,11 (0,02; 0,48)

*EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki (grupa C, chorzy uczestniczący uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym) vs wcześniejsza profilaktyka z zastosowaniem czynników omijających (chorzy uczestniczący uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym)

** EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A) vs Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena leku Hemlibra® została wykonana na podstawie:

- ChPL Hemlibra®;
- komunikatu PRAC;
- danych ze strony internetowej ADRReports;
- raportu oceniającego EMA 2019.

8.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Hemlibra®

8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Specjalnego ostrzeżenia i środki ostrożności obejmują następujące kwestie:

- Identyfikowalność: aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy odnotować w dokumentacji chorego nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego choremu.
- Mikroangiopatia zakrzepowa związana ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny. W badaniach klinicznych z udziałem chorych otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra® zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny przez 24 godziny lub więcej. Postępowanie w przypadku zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej obejmowało leczenie objawowe z zastosowaniem plazmaferezy i hemodializy lub bez. Chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® należy monitorować pod kątem wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania aPCC.
- Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny. W badaniu klinicznym u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® zgłaszano występowanie poważnych zdarzeń zakrzepowych, gdy chorzy otrzymywali średnio łączną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub dłużej. Żaden z przypadków nie wymagał leczenia przeciwzakrzepowego.
- Wskazówki dotyczące stosowania leków omijających u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra®. Stosowanie leków omijających należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra®. Lekarze powinni omówić ze wszystkimi chorymi i (lub) ich opiekunami dokładne dawkowanie i harmonogram przyjmowania leku omijającego, jeśli jego stosowanie jest konieczne podczas profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®. Lek Hemlibra® zwiększa aktywność

prokoagulacyjną osocza chorego. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®. Dawka i czas trwania leczenia lekiem omijającym będą zależą od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego chorego. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne.

- Immunogenność. Podczas badań klinicznych rzadko stwierdzano powstawanie neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, co prowadzi do utraty skuteczności. Chorzy z klinicznymi objawami utraty skuteczności (np. zwiększenie częstości występowania przebijających zdarzeń krwotocznych) powinni być niezwłocznie poddani ocenie etiologicznej, a w przypadku podejrzenia neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi należy rozważyć inne możliwości leczenia.
- Wpływ emicizumabu na wyniki badań układu krzepnięcia. Emicizumab przywraca aktywność kofaktora tenazy w aktywowanym czynniku VIII (FVIIIa). Laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia, takie jak czas krzepnięcia po aktywacji oraz czas kaolinowo-kefalinowy, mierzą całkowity czas krzepnięcia, w tym czas potrzebny do aktywacji FVIII do FVIIIa przez trombinę. Takie testy oparte na wewnątrzpochodnej drodze aktywacji krzepnięcia ujawnią wyraźnie skrócony czas krzepnięcia pod wpływem emicizumabu, który nie wymaga aktywacji przez trombinę. Nadmiernie skrócony czas wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia będzie następnie zakłócał wyniki wszystkich testów pojedynczych czynników wykonywanych w oparciu o aPTT, takich jak oznaczenie aktywności FVIII metodą jednostopniową. Jednak badania pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i mogą być stosowane w celu monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem podanych niżej aspektów dotyczących badań aktywności FVIII metodą chromogenną.

Populacja pediatryczna

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży. Brak danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 1 roku.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące produkt Hemlibra® powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Hemlibra®.

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych ze stosowaniem emicizumabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na reprodukcję u zwierząt z użyciem produktu Hemlibra®. Nie wiadomo, czy emicizumab może powodować uszkodzenia płodu, gdy produkt jest podawany kobietom ciężarnym lub czy może wpływać na zdolności reprodukcyjne. Produkt Hemlibra® należy stosować podczas ciąży wyłącznie, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu pamiętając o tym, że podczas ciąży i po porodzie ryzyko zakrzepicy wzrasta oraz, że niektóre powikłania ciąży wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy emicizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ emicizumabu na laktację lub jego obecność w mleku kobiecym. Wiadomo, że ludzka IgG jest obecna w mleku kobiecym. Należy zdecydować, czy zakończyć karmienie piersią, czy zakończyć/powstrzymać się od leczenia produktem Hemlibra®, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ leku na reprodukcję. Brak jest danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi. Dlatego wpływ emicizumabu na płodność mężczyzn i kobiet jest nieznany.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hemlibra® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/ działań niepożądanych

Najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra® były mikroangiopatia zakrzepowa i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ chorych leczonych przynajmniej jedną dawką leku Hemlibra® były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (20%), ból stawów (15%) i głowy (14%).

Łącznie w badaniach klinicznych trzech chorych (0,8%), otrzymujących profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra® wycofało się z leczenia z powodu działań niepożądanych, którymi były mikroangiopatia zakrzepowa, martwica skóry z współistniejącym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych oraz ból głowy.

Zestawienie niżej wymienionych działań niepożądanych opiera się na zbiorczych danych z czterech badań klinicznych III fazy (badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 i B039182 – HAVEN 4] i badanie pediatryczne BH29992 – HAVEN 2), w których łącznie 373 chorych płci męskiej z hemofilią A otrzymało przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego Hemlibra® w ramach rutynowej profilaktyki. W badaniach uczestniczyło 266 (71%) osób dorosłych, 47 (13%) nastolatków (≥ 12 do < 18 lat), 55 (15 %) dzieci (≥ 2 do < 12 lat) oraz pięcioro (1 %) niemowląt i małych dzieci (1 miesiąc do < 2 lat). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie we wszystkich badaniach wyniosła 33 tygodnie (zakres: 0,1 do 94,3 tygodnia).

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych fazy III u chorych otrzymujących produkt leczniczy Hemlibra® zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Odpowiednie kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały oparte na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Tabela 56.

Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dla leku Hemlibra®

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Mikroangiopatia zakrzepowa	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zdarzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, zakrzepica zatoki jamistej*	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka	Często
	Martwica skóry, obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Gorączka	Często
	Zmniejszenie odpowiedzi na leczenie **	Niezbyt często

* Zaburzenia naczyń są drugorzędną klasą w klasyfikacji układów i narządów w przypadku zakrzepicy zatoki jamistej

** Utrata skuteczności (zmniejszenie odpowiedzi na zastosowane leczenie) objawiająca się zwiększeniem częstości występowania krwawień przebijających przy zmniejszającym się stężeniu emicizumabu w przypadku wystąpienia przeciwciał neutralizujących przeciwko emicizumabowi

8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Mikroangiopatia zakrzepowa

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, w trakcie leczenia emicizumabem zdarzenia mikroangiopatii zakrzepowej były zgłaszane u mniej niż 1% (3/373) chorych oraz u 9,7% (3/31) chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC. Wszystkie 3 zdarzenia wystąpiły, gdy podczas leczenia chorym podano przeciętnie skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej. Chorzy mieli małopłytkowość, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i ostre uszkodzenie nerek, bez dużego niedoboru aktywności ADAMTS13. Jeden chory wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra® po ustąpieniu mikroangiopatii zakrzepowej, nie obserwowano nawrotu mikroangiopatii zakrzepowej.

Zdarzenia zakrzepowe

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, ciężkie zdarzenia zakrzepowe były zgłaszane u mniej niż 1% chorych (2/373) oraz u 6,5% chorych (2/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC w trakcie leczenia emicizumabem. Oba ciężkie zdarzenia zakrzepowe wystąpiły, gdy podczas leczenia chorym podano przeciętnie skumulowaną ilość aPCC >100 j./kg mc./dobę przez 24 godziny lub więcej. Jeden chory wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra® po ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. Nie obserwowano nawrotu zdarzenia zakrzepowego.

Charakterystyka interakcji między emicizumabem a leczeniem aPCC w głównych badaniach klinicznych

Odnotowano 82 przypadki zastosowania aPCC₂₄ u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra®, z których osiem (10%) polegało na podaniu średniej skumulowanej ilości >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej; dwa z ośmiu przypadków wiązały się z wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych, a trzy z ośmiu przypadków – z wystąpieniem mikroangiopatii zakrzepowej.

Mikroangiopatia zakrzepowa lub zdarzenia zakrzepowe nie były związane z żadnym z pozostałych przypadków zastosowania aPCC. Spośród wszystkich przypadków leczenia aPCC 68% stanowiły przypadki podania tylko jednej infuzji dawki < 100 j./kg mc.

²⁴Przypadek leczenia aPCC definiuje się jako wszystkie dawki aPCC otrzymane przez chorego, z dowolnej przyczyny, aż do czasu, gdy nastąpiła przerwa w leczeniu trwająca 36 godzin. Obejmuje wszystkie przypadki leczenia aPCC, z wyjątkiem tych, które miały miejsce w pierwszych 7 dniach oraz tych, które wystąpiły 30 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Hemlibra®

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były bardzo często zgłaszane (20% chorych) w badaniach klinicznych. Wszystkie zdarzenia obserwowane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra® były zgłaszane jako nieciężkie i miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego, a 95% ustąpiła bez leczenia. Najczęściej zgłaszanymi objawami był rumień w miejscu wstrzyknięcia (11%), ból w miejscu wstrzyknięcia (4%) i świąd w miejscu wstrzyknięcia (3%).

Immunogenność

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy z produktem leczniczym Hemlibra®, rozwój neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi powodujący zmniejszenie stężenia emicizumabu był niezbyt częsty. U jednego chorego, u którego pojawiły się neutralizujące przeciwciała przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, po pięciu tygodniach leczenia wystąpiła utrata skuteczności (objawiająca się jako przebijające krwawienie), a następnie przerwano leczenie produktem leczniczym Hemlibra®.

Dzieci i młodzież

Badana populacja dzieci i młodzieży obejmuje łącznie 107 chorych, z których 5 (5%) było niemowlętami i małymi dziećmi (w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 2 lat), 55 (51%) stanowiły dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat), a 47 (44%) stanowiła młodzież (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Hemlibra® był na ogół spójny u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych.

8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Hemlibra®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 15 maja 2023 roku.

Tabela 57.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących lek Hemlibra®A

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	122
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	23
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	34
Zaburzenia układu immunologicznego	10
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	21
Zaburzenia psychiczne	33
Zaburzenia układu nerwowego	161
Zaburzenia w obrębie oka	8
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia serca	28
Zaburzenia naczyniowe	390
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	66
Zaburzenia żołądka i jelit	169
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	17
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	74
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	359
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	53
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	289
Badania diagnostyczne	133
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	320
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	20
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	7

Wśród chorych otrzymujących emicizumab najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zaburzenia naczyniowe, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądka i jelit.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu EMA 2019

W raporcie oceniającym EMA, wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® i aPCC wymieniono zdarzenia zakrzepowozatorowe oraz mikroangiopatię zakrzepową.

Wśród potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® wskazano:

- zagrażające życiu krwawienie z powodu błędnej interpretacji wyników standardowego testu koagulacyjnego (wyniki testu mogą być niewiarygodne u chorych leczonych EMI);
- immunogenność;
- reakcję anafilaktyczną / wstrząs anafilaktyczny i ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości.

W dokumencie EMA 2019 wskazano, iż ogólnie stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Hemlibra® stosowanego u chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII jest korzystny. W dokumencie podkreślono, iż redukcja liczby krwawień wykazana u chorych stosujących EMI jest ważna z klinicznego punktu widzenia.

8.4. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Hemlibra® przeszukano strony EMA, FDA oraz URPL.

W komunikatach PRAC na stronie EMA opisano następujące informacje związane z bezpieczeństwem terapii:

- PRAC 9-12 kwietnia 2018 r.: znane ryzyko zdarzeń krwotocznych – w komunikacie PRAC poinformowano o 5 zgonach, które wystąpiły po leczeniu emicizumabem. Po rozważeniu dostępnych dowodów stwierdzono, że podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć w kontekście kolejnego PSUR informacje uzupełniające wraz z odpowiedziami na listę pytań;
- PRAC 9-12 lipca 2018 r.: informacje o protokole do badania PASS²⁵ opartego na rejestrze EUHASS (Europejski system nadzoru nad bezpieczeństwem hemofilii, ang. *European Haemophilia Safety Surveillance System*) w celu scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa podczas stosowania emicizumabu w ramach rzeczywistej praktyki

²⁵ Badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia

klinicznej, w tym oszacowanie częstości następujących zdarzeń: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, mikroangiopatia zakrzepowa, nadwrażliwość układowa, anafilaksja i zdarzenia rzekomo anafilaktyczne (spodziewana data końcowego raportu CSR z badań klinicznych to czerwiec 2024 r.).

- PRAC 8-11 marzec 2021: aktualizacja Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) w celu dodania informacji m.in. o zdarzeniach zakrzepowo-sercowych związanych z jednoczesnym stosowaniem emicizumabu i aPCC;
- PRAC 30 kwietnia – 2 sierpnia 2021: aktualizacja ChPL o informacje dotyczące immunogenności i utraty skuteczności z powodu przeciwciał przeciwko emicizumabowi;
- PRAC 25-28 październik 2021 r.: aktualizacja ChPL o dane dotyczące nadwrażliwości;


Pozostałe informacje zawarte w komunikatach PRAC dotyczyły m.in. procedur i rejestracji nowych wskazań.

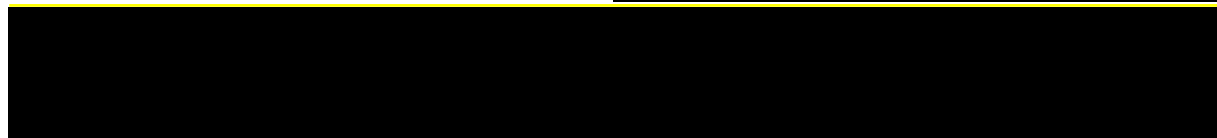
Na stronie FDA oraz URPL nie odnaleziono komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa emicizumabu.

9. Uzasadnienie dla przedstawionej oferty finansowej



Wnioskodawca przychylając się do prośby o umożliwienie stosowania emicizumabu przez chorych bez inhibitora, wyrażonej przez ośrodki leczenia hemofilii przedstawił ofertę finansową, która umożliwi bardziej efektywne wykorzystanie budżetu w celu poprawy skuteczności leczenia, a tym samym poprawy jakości życia chorych z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem.

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne leczenia emicizumabem w grupie chorych na ciężką hemofilią A z inhibitorem czynnika VIII potwierdza powyższe stwierdzenie. Zastosowanie leku emicizumab we wskazanej powyżej grupie chorych przyczyniło się do ograniczenia krwawień (a w wielu przypadkach do ich wyeliminowania) 



Na podstawie danych otrzymanych z Narodowego Centrum Krwi (NCK) na temat liczby wydanych jednostek/miligramów koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) i koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa oraz kosztu jednostki/miligrama danego produktu oszacowano faktyczny koszt zużycia tych leków, który w latach 2019 – 2021 wynosił odpowiednio 153,6 mln PLN, 119,0 mln PLN i 76,9 mln PLN. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 58.

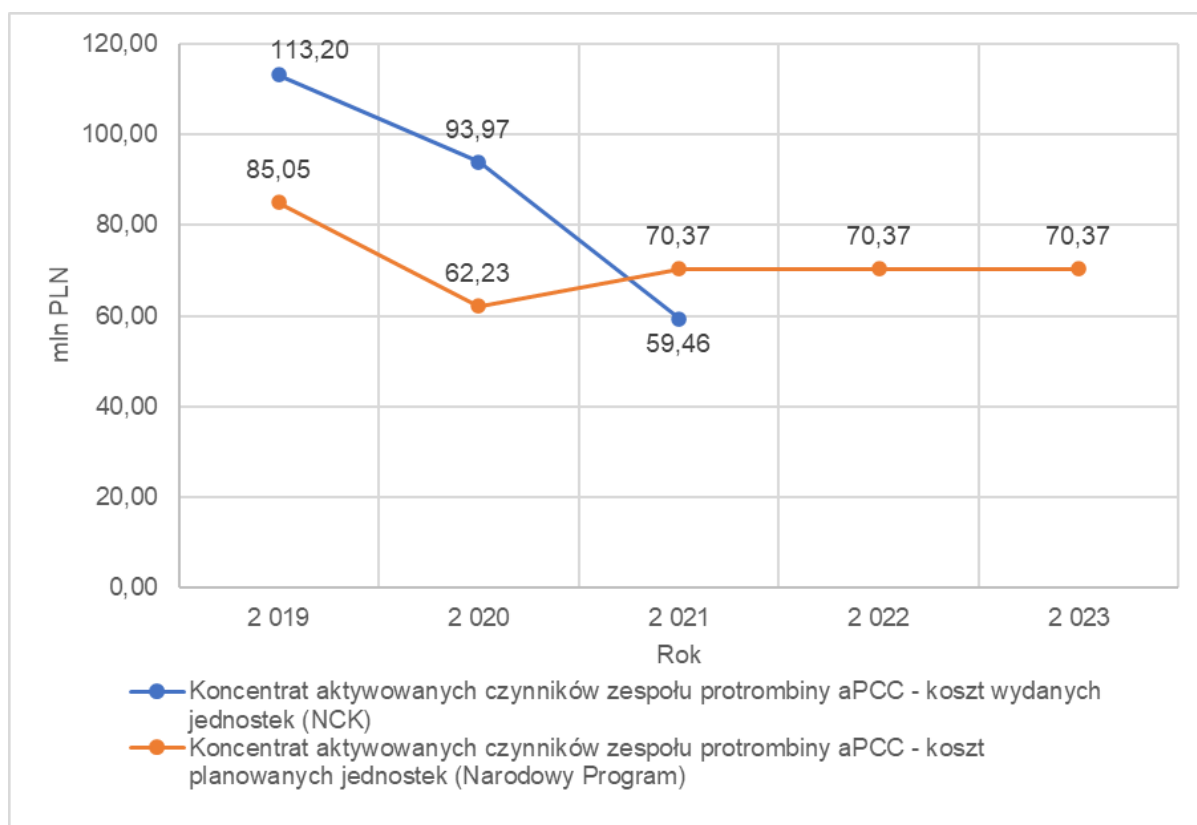
Liczba wydanych rocznie jednostek/ miligramów leków Feiba® i NovoSeven® podawanych chorym w latach 2019-2021 oraz koszty ich zużycia (perspektywa płatnika publicznego)

Rok	Skaza krwotoczna	Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC [jm] Feiba	Koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa [mg] NovoSeven	Koszt za j.m. aPCC (PLN)	Koszt za mg VIIa (PLN)	Koszt roczny BPA (PLN)
2019	Hemofilia A	29 946 500	14 215	3,78	2 840	153 568 370
2020	Hemofilia A	24 861 000	8 820			119 023 380
2021	Hemofilia A	15 730 000	6 150			76 925 400

Analizując wskazane powyżej wartości, widoczny jest wyraźny trend spadkowy kosztu ponoszonego na koncentraty aPCC i VIIa, ponadto koszt zużytych jednostek/miligramów znajduje się poniżej poziomu kosztu zakupu planowanych jednostek/miligramów tych leków wskazanych w *Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023*. Na poniższych wykresach zaprezentowano oszacowane koszty ponoszone na koncentraty aPCC i VIIa w latach 2019-2021 oraz planowany budżet na wskazane powyżej preparaty na lata 2019-2023 [Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023].

Rysunek 4.

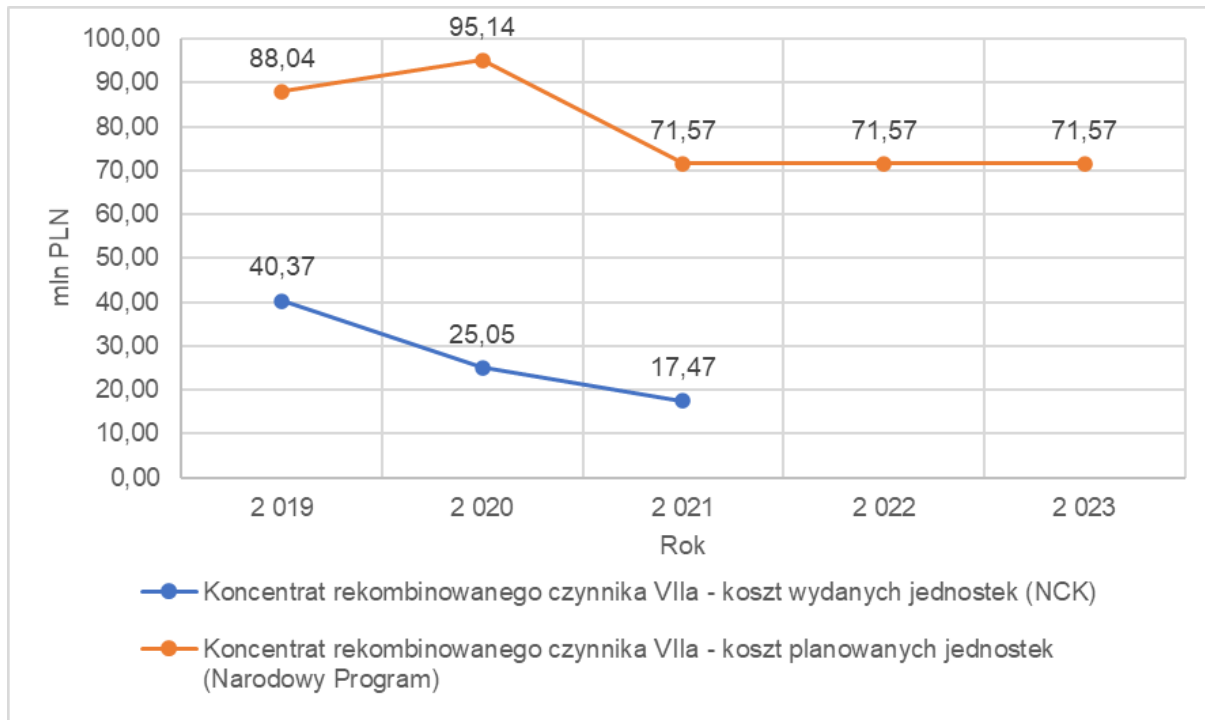
Koszty ponoszone na koncentrat aPCC w latach 2019-2021 oraz planowany budżet na wskazany produkt na lata 2019-2023



*Refundacja EMI od 2020 roku

Rysunek 5.

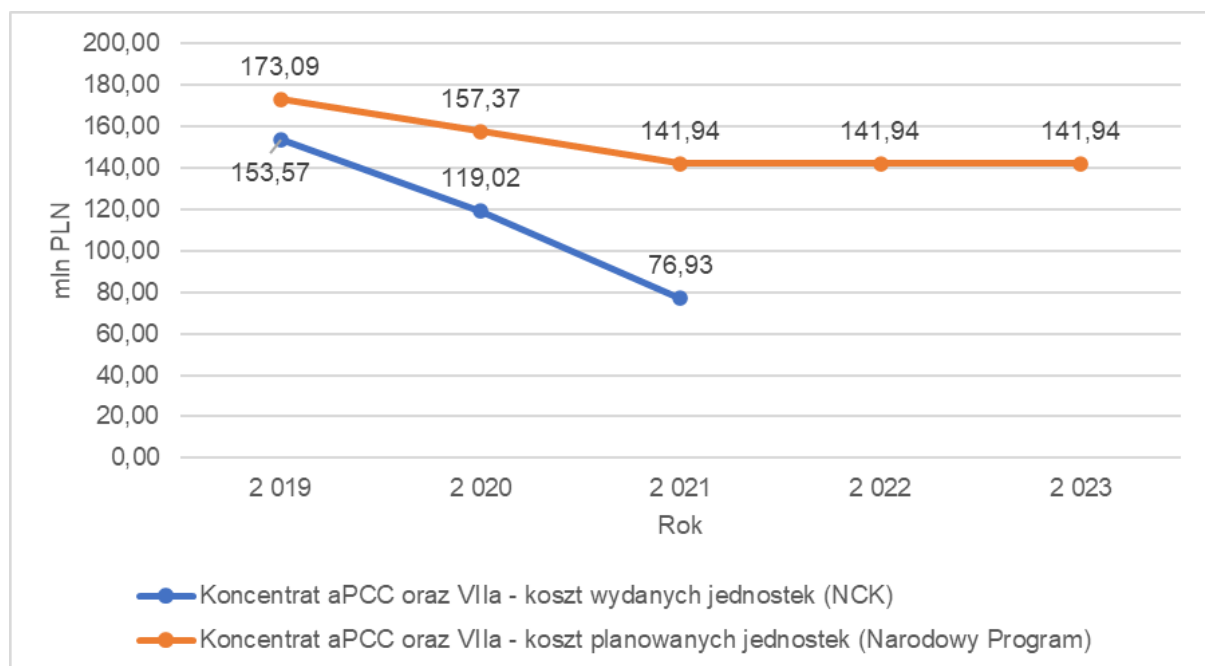
Koszty ponoszone na koncentrat VIIa w latach 2019-2021 oraz planowany budżet na wskazany produkt na lata 2019-2023



*Refundacja EMI od 2020 roku

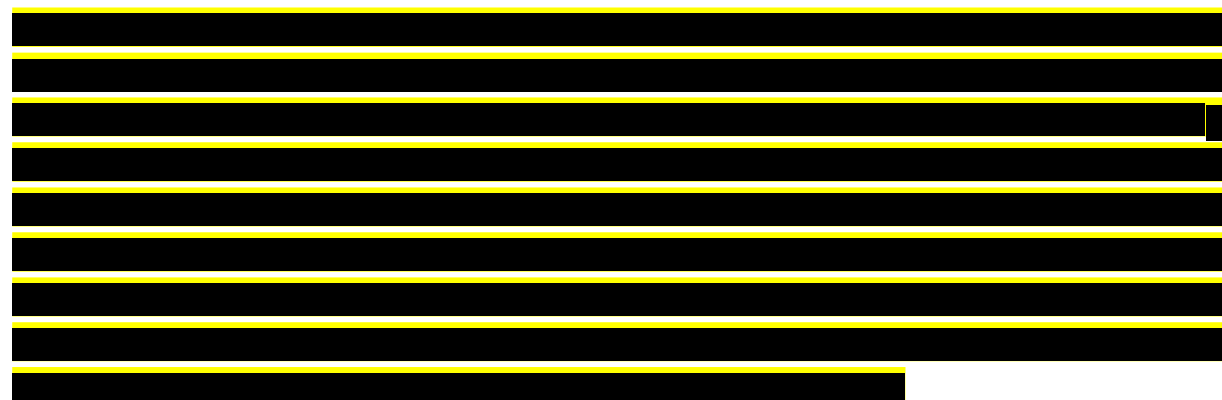
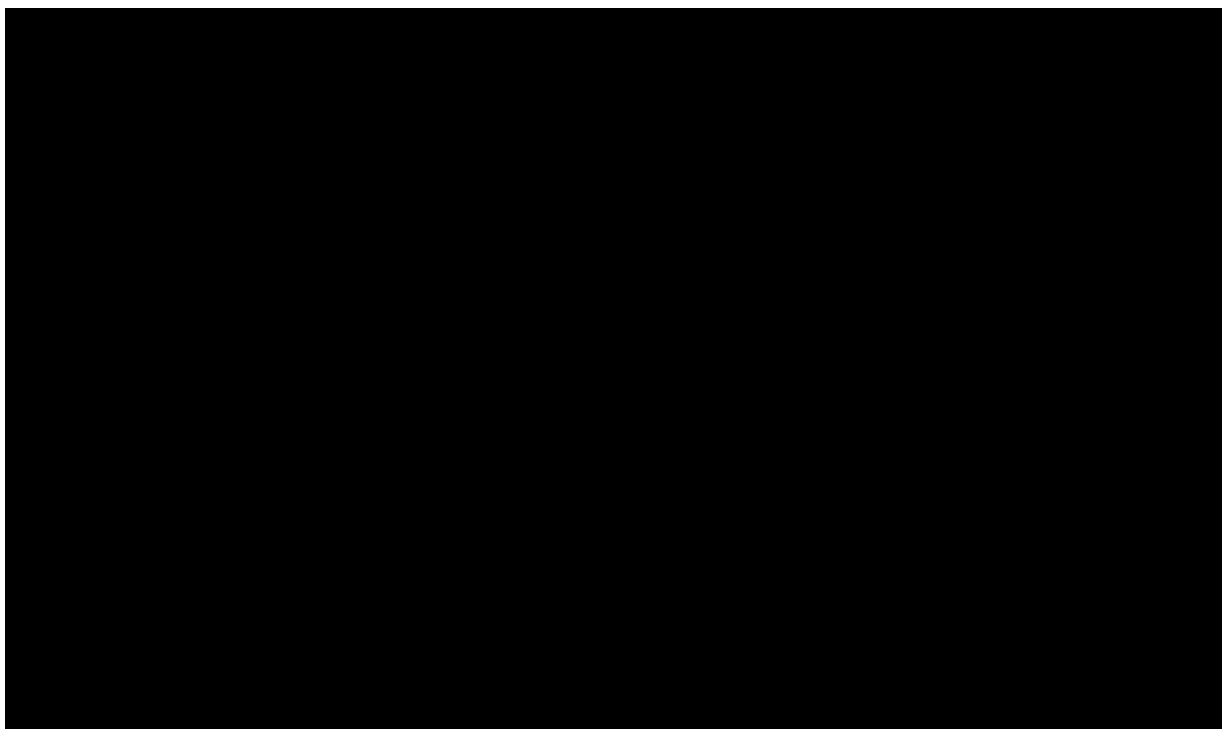
Rysunek 6.

Koszty ponoszone na koncentrat aPCC oraz VIIa w latach 2019-2021 oraz planowany budżet na wskazany produkt na lata 2019-2023



*Refundacja EMI od 2020 roku

Na podstawie zestawionych powyżej danych zaobserwować można, iż planowany budżet na koncentraty aPCC oraz VIIa to rocznie łącznie około 142 mln PLN w kolejnych latach 2021-2023.



Obecnie chorzy z ciężką hemofilią A bez obecności inhibitora czynnika VIII przyjmują w ramach profilaktyki krwawień czynniki krzepnięcia osoczopochodne lub rekombinowane²⁶. Co istotne emicizumab również w tej grupie chorych wykazuje niezwykle wysoką skuteczność, bezpieczeństwo i wygodę stosowania, co wykazano jednoznacznie we wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania.

Ośrodki leczenia hemofilii określiły subpopulację chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora, która w szczególności wiąże się z niezaspokojoną potrzebą chorych na wprowadzenie skutecznej terapii oraz określiły wielkość tejże populacji chorych.

²⁶ Niemniej jednak uwzględniając charakterystykę populacji docelowej, wskazane produkty nie stanowią alternatywy dla EMI

Przychylając się do prośby wyrażonej przez ośrodki leczenia hemofilii, Wnioskodawca byłby skłonny zapewnić dodatkowo dostępność produktu emicizumab szerszej grupie chorych z ciężką hemofilią A bez obecności inhibitora czynnika VIII.

W szczególności populacja docelowa dotyczyła następującej subpopulacji chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora:

1. Powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się:
 - a) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/nieemożliwego dostępu żylnego, lub
 - b) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie *compliance* np. ECOG większy/równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub
 - c) brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub
 - d) nietolerancja preparatów czynnika VIII;
2. Poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:
 - a) trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub
 - b) wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub
 - c) każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące wielkości populacji docelowej, którą oszacowano na podstawie danych dostarczonych z ośrodków leczenia hemofilii. Populację pediatryczną podzielono na 3 grupy pacjentów, w zależności od wyszczególnionych przez ośrodki kryteriów. Podkreślić należy, iż są to dane dotyczące chorych rzeczywiście leczonych, wykazujących zgodnie z opinią ośrodków szczególnie niezaspokojoną potrzebę skutecznego leczenia. Wskazuje to na precyzję kalkulacji i stabilny charakter liczebności populacji docelowej, eliminujący ryzyko eskalacji kosztów związanych z profilaktyką krwawień.

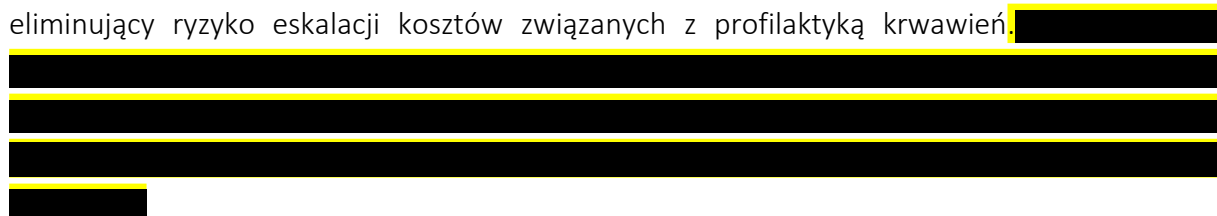
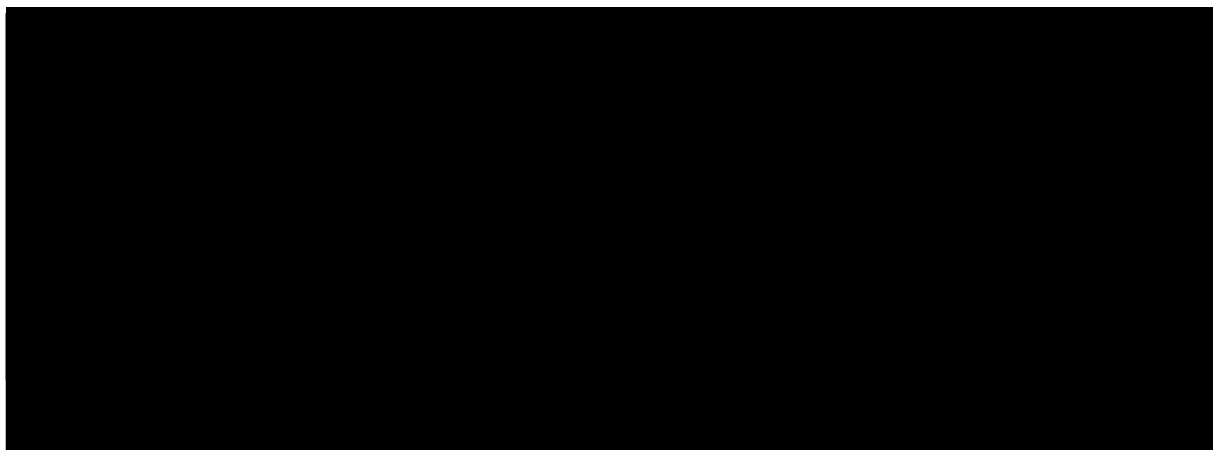
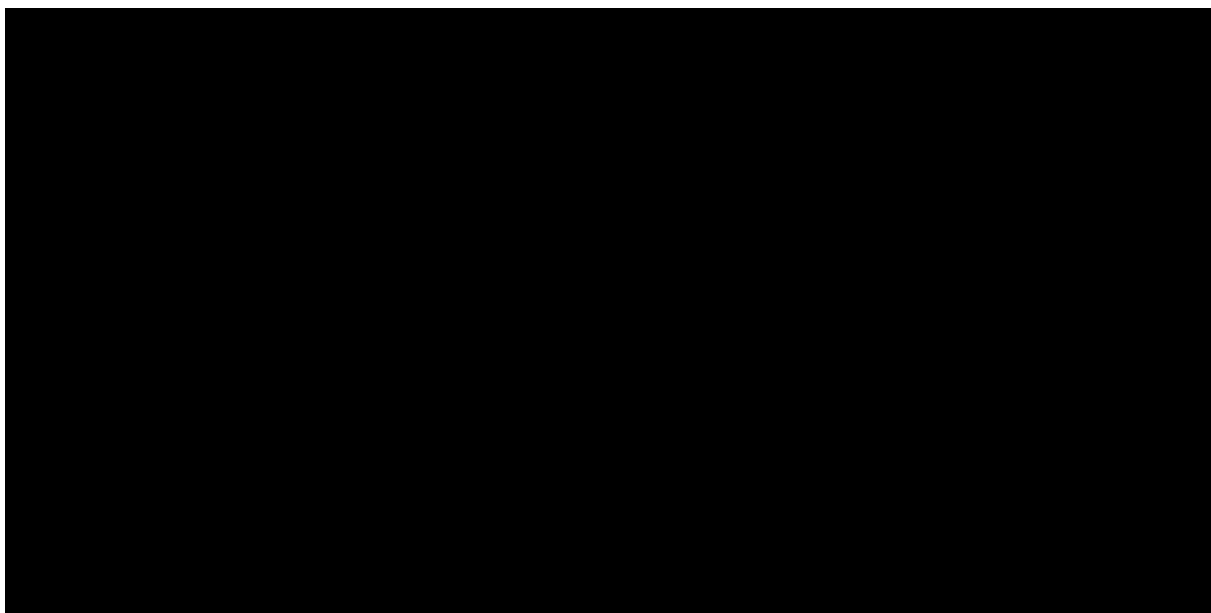


Tabela 60.
Liczebność populacji docelowej



Na podstawie danych dotyczących dawkowania leku emicizumab zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hemlibra®, masy ciała dzieci w poszczególnym wieku oraz masy ciała dorosłych oszacowano zapotrzebowanie roczne na lek emicizumab w kolejnych latach leczenia [ChPL Hemlibra®, Dane NCK, Dane z ośrodków leczenia hemofilii]. Kalkulację wykonano w oparciu o trzy dopuszczalne schematy dawkowania leku: raz na tydzień, raz na dwa tygodnie oraz raz na cztery tygodnie, z regułą uwzględniającą najbardziej efektywne wykorzystanie dostępnych fiolek (tj. minimalizacją niezużytych i pozostawionych we fiolkach objętości substancji). W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie rocznego zapotrzebowania na emicizumab w poszczególnych subpopulacjach chorych.

Tabela 61.
Zużycie emicizumabu w poszczególnych grupach chorych, w kolejnych latach leczenia



Powyższe kalkulacje opierają się na założeniu, iż wszyscy chorzy w populacji docelowej rozpoczną profilaktykę z wykorzystaniem emicizumabu pierwszego dnia danego roku, tym samym wskazują na całkowite roczne zużycie substancji w warunkach nieprzerwanego stosowania leku. Należy zatem mieć na uwadze, iż faktyczne zużycie raportowane w tym okresie może być niższe, a szacowane w tabeli wartości należy traktować jako wariant maksymalny.


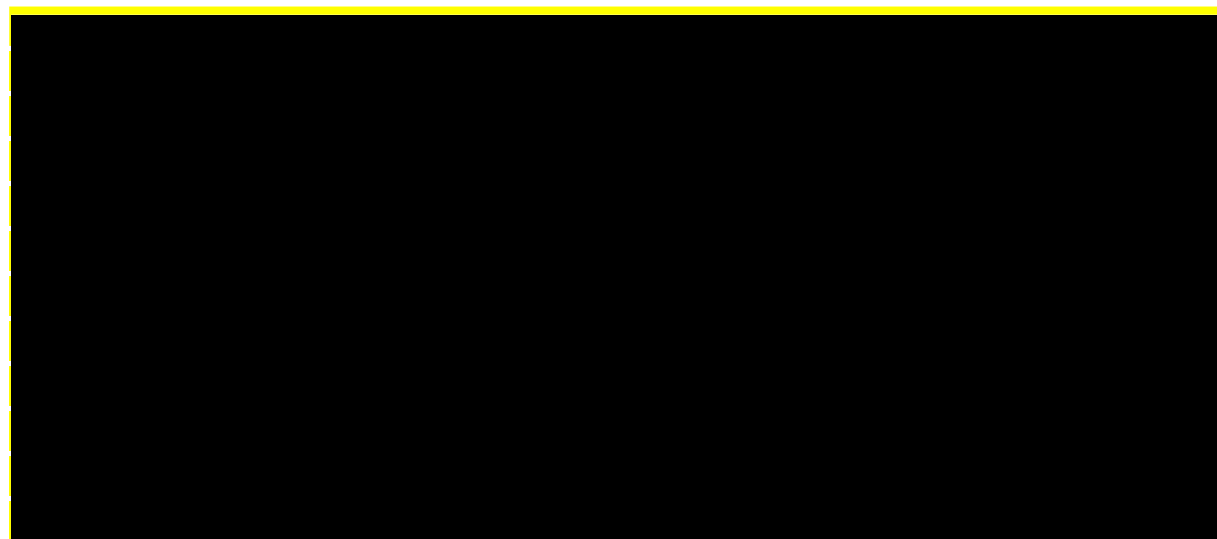
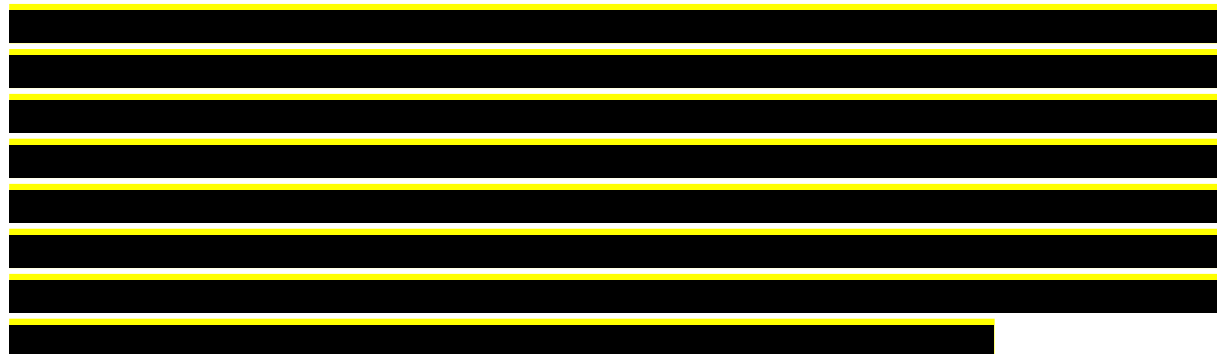


Tabela 59).

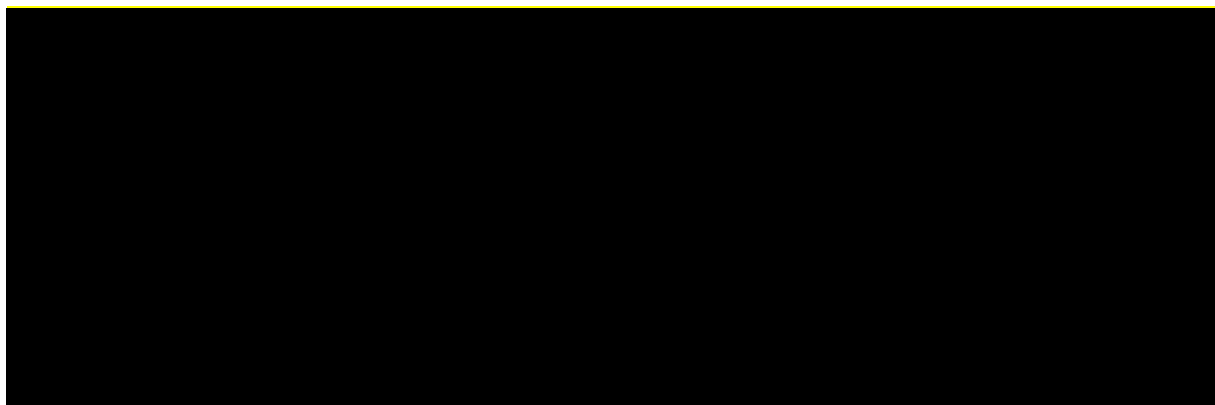
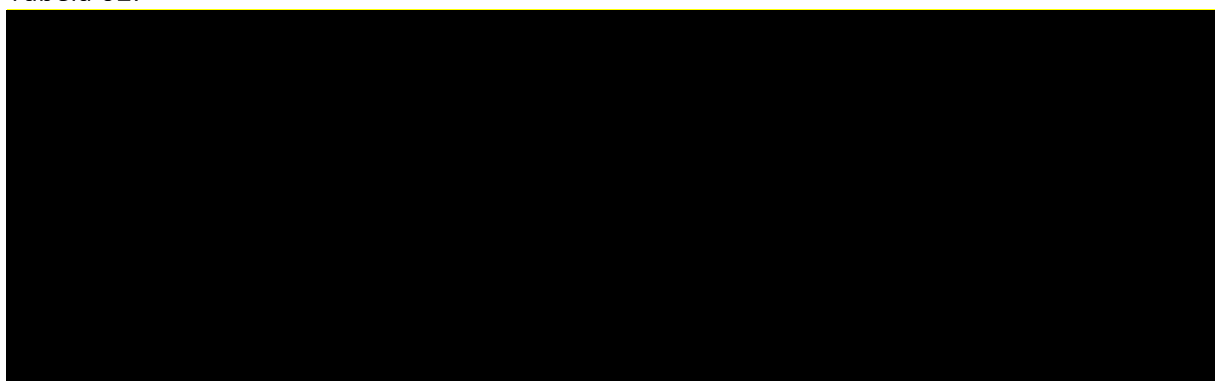


Tabela 62.



*prognoza na koniec 2022 r.

**leczenie w ramach indywidualnej zgody na ratunek życia

Niezwykle istotnym aspektem, na który należy zwrócić uwagę są również generowane wysokie koszty pośrednie przez chorych z hemofilią. Osoby dotknięte hemofilią ponoszą wysokie koszty pośrednie związane z utratą produktywności, kosztami nieodpłatnego czasu pracy ich opiekunów, bądź też utratą zarobków opiekuna osoby chorej oraz niepełnosprawnością osoby chorej na hemofilię.

Odnalezione badania, w których kompleksowo oszacowano roczne koszty pośrednie na jednego chorego wskazują, iż generowane roczne koszty w przeliczeniu na jednego chorego są znaczące niezależnie od rozważanego kraju.

W publikacji O'Hara 2017 przedstawiono wyniki badania 'Cost of Haemophilia in Europe: a Socioeconomic Survey' (CHESS), które miało na celu uchwycenie rocznego ekonomicznego i psychospołecznego obciążenia związanego z ciężką hemofilią w pięciu krajach europejskich. Oszacowano roczne koszty leczenia ciężkiej hemofilii z perspektywy społecznej w pięciu europejskich krajach: we Francji, w Niemczech, we Włoszech, Hiszpani oraz w Wielkiej Brytanii. Całkowite koszty pośrednie dla pięciu rozważanych krajów oszacowano na poziomie 43,3 mln EUR, co daje średnio 6 075 EUR na pacjenta w całej zbiorczej próbie. Najniższe roczne koszty pośrednie w przeliczeniu na jednego chorego generowane były we Francji – 4 850 EUR, a najwyższe na poziomie 8 651 EUR w Hiszpanii.

W innej publikacji *Brown 2020* przedstawiono badanie, którego celem było oszacowanie bezpośrednich i pośrednich kosztów umiarkowanej i ciężkiej hemofilii A w Australii. Koszty pośrednie obejmowały koszty utraty produktywności przez chorych z hemofilią A lub ich opiekunów, wynikające z ograniczenia godzin pracy opiekuna, nieobecności w pracy spowodowanej problemami zdrowotnymi (absenteizm), prezenteizmu (kiedy dana osoba jest w pracy, ale jej wydajność jest zmniejszona z powodu stanu zdrowia), trwałego przejścia na emeryturę, lub trwałego odejścia z pracy z powodu hemofilii A. Oszacowano, iż całkowite roczne koszty pośrednie w przeliczeniu na jednego chorego wynoszą około AUD 15 425 (w tym renty z tytułu wsparcia osób niepełnosprawnych AUD 1 529, utracona produktywność w związku z hemofilią A AUD 8 694, absenteizm AUD 1 672, prezenteizm AUD 460 oraz utracona produktywność opiekunów osób chorych AUD 3 069).

Uwzględniając wskazane powyżej dane, roczne koszty pośrednie leczenia jednego chorego wynosić mogą między 22 898 PLN (4 850 EUR, przy średnim kursie 1 EUR równym 4,74 PLN²⁷) a około 47 355 PLN (AUD 15 425, przy średnim kursie 1 AUD równym 3,07 PLN²⁷).

Biorąc pod uwagę wyniki zdrowotne uzyskiwane u chorych z hemofilią stosujących emicizumab, w pełni zasadne wydaje się szersze udostępnienie rozważanej technologii medycznej, które wpłynęłoby na powrót chorych do normalnego życia, a w konsekwencji ograniczenie generowanych kosztów pośrednich.

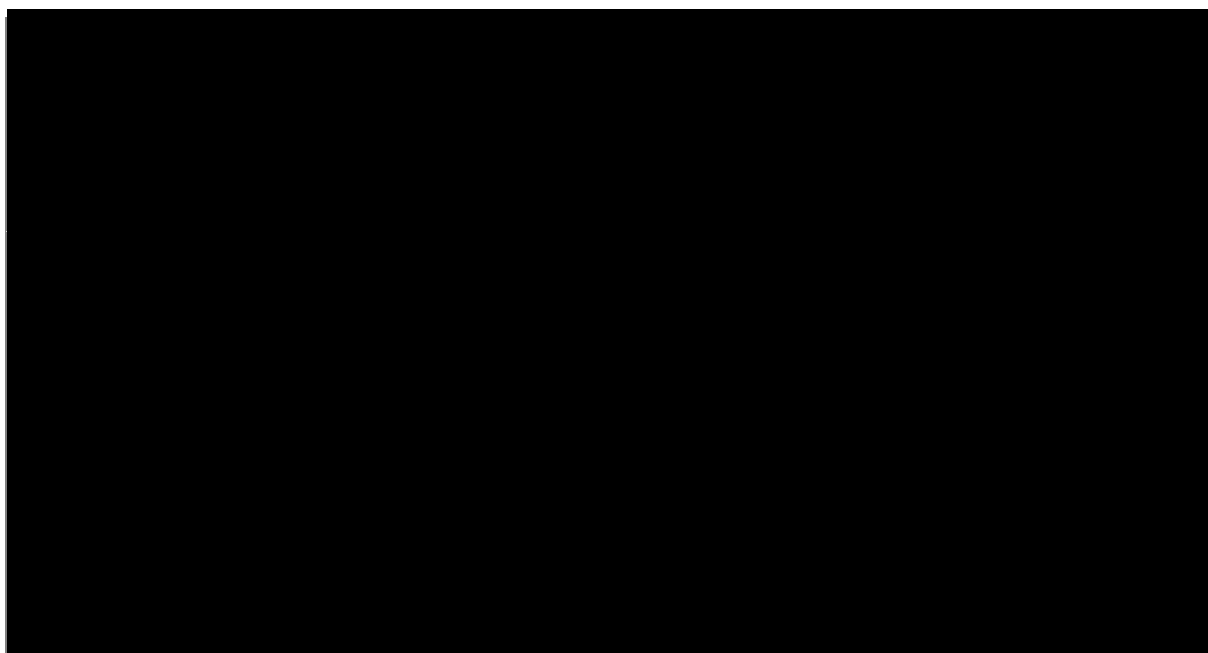
²⁷ Kursy z dnia 09.02.2023; <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>

10. Analiza ekonomiczna – analiza konsekwencji kosztów

Na podstawie danych dotyczących dawkowania leku emicizumab zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hemlibra®, masy ciała dzieci w poszczególnym wieku oraz masy ciała dorosłych oszacowano zapotrzebowanie roczne na lek emicizumab w kolejnych latach leczenia, w populacji docelowej [ChPL Hemlibra®, Dane NCK, Dane z ośrodków leczenia hemofilii]. Kalkulację wykonano w oparciu o trzy dopuszczalne schematy dawkowania leku: raz na tydzień, raz na dwa tygodnie oraz raz na cztery tygodnie, z regułą uwzględniającą najbardziej efektywne wykorzystanie dostępnych fiolek (tj. minimalizacją niezużytych i pozostawionych we fiolkach objętości substancji). Na podstawie danych od Wnioskodawcy dotyczących obecnego zużycia emicizumabu w populacji chorych z inhibitorem oszacowano zużycie EMI w kolejnych latach leczenia uwzględniając prognozowaną populację chorych z inhibitorem. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie rocznego zapotrzebowania na emicizumab w poszczególnych subpopulacjach chorych.

Tabela 63.

Zużycie emicizumabu w poszczególnych grupach chorych, w kolejnych latach leczenia



Powyższe kalkulecje opierają się na założeniu, iż wszyscy chorzy w populacji docelowej rozpoczną profilaktykę z wykorzystaniem emicizumabu pierwszego dnia danego roku, tym samym wskazują na całkowite roczne zużycie substancji w warunkach nieprzerwanego stosowania leku. Należy zatem mieć na uwadze, iż faktyczne zużycie raportowane w tym okresie może być niższe, a szacowane w tabeli wartości należy traktować jako wariant maksymalny.

Tabela 64.

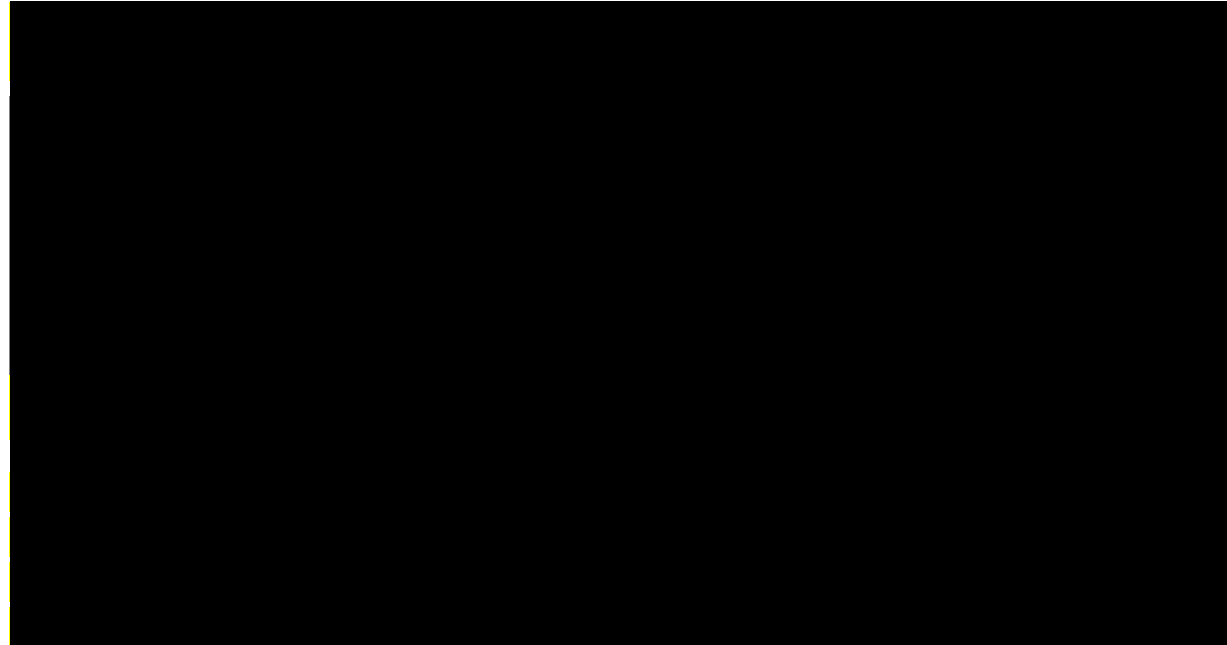
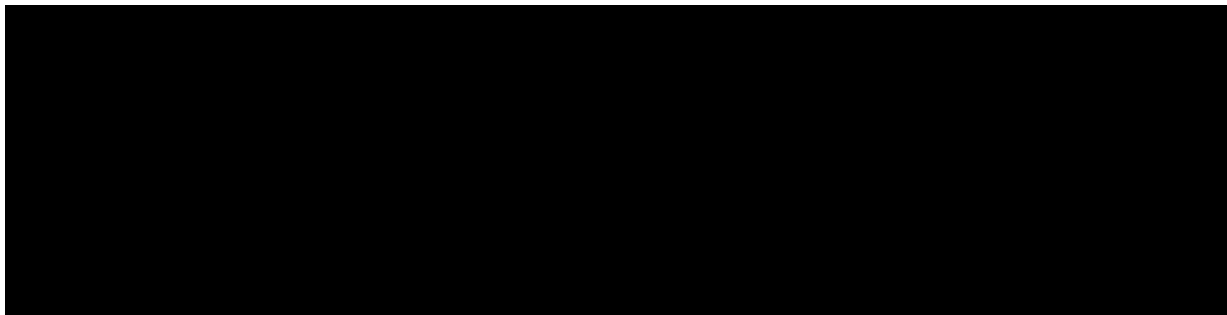
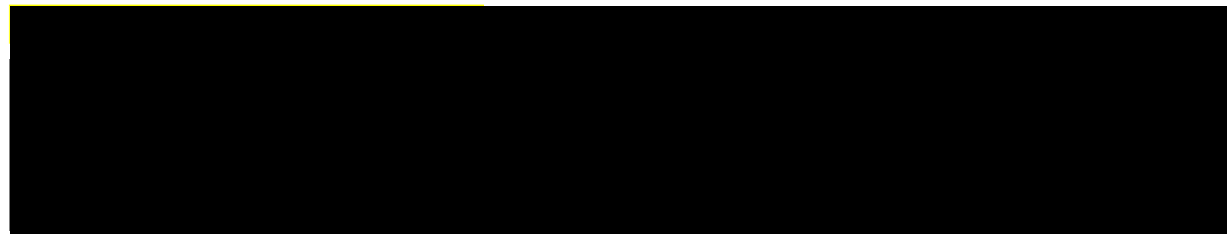
A large black rectangular redaction box covering the content of Table 64.

Tabela 65.

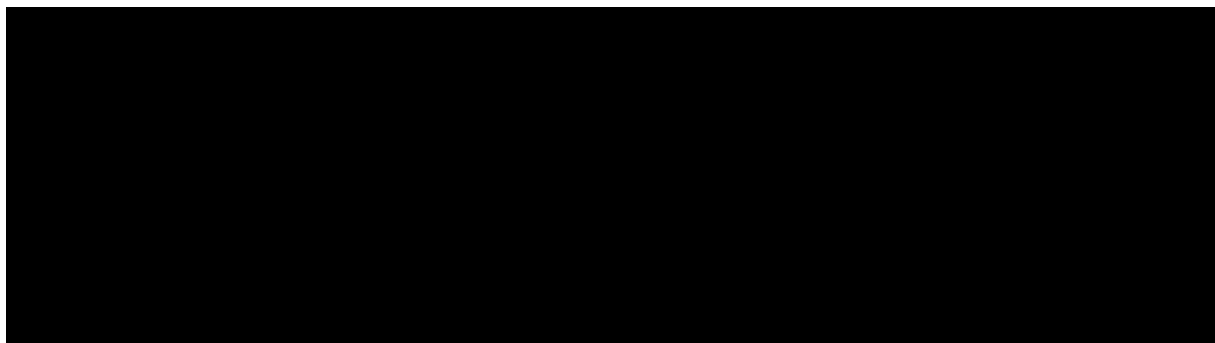
A large black rectangular redaction box covering the content of Table 65.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy konsekwencji kosztów.

Tabela 66.

A large black rectangular redaction box covering the content of Table 66.

11. Analiza wpływu na budżet



9)

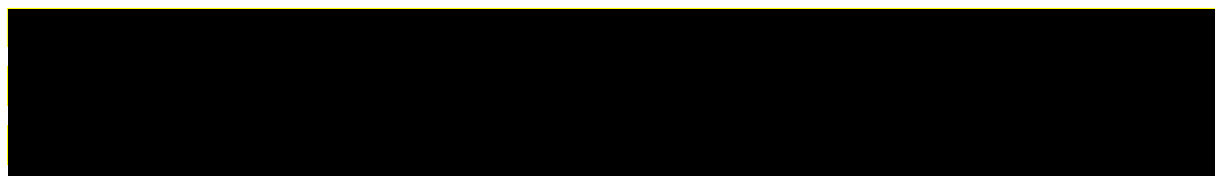
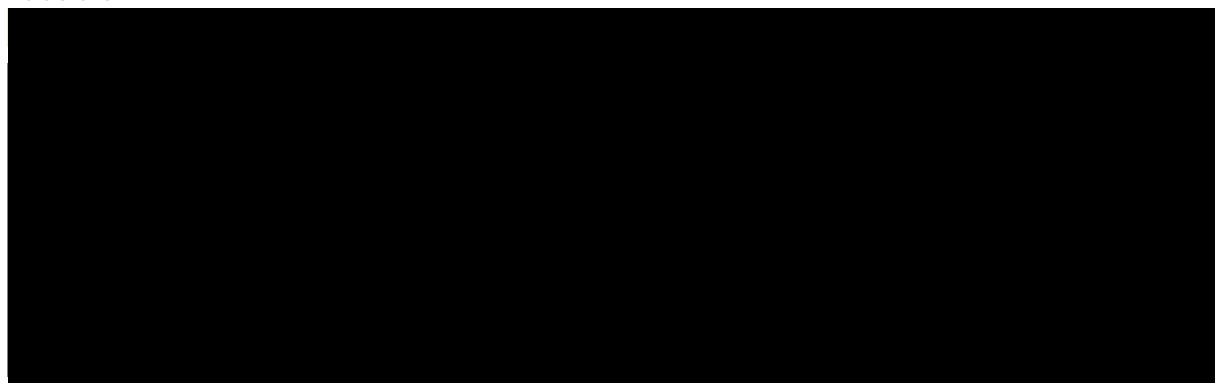


Tabela 67.



12. Analiza uzasadnienia ceny

12.1. Cel i zakres analizy uzasadnienia ceny

Analiza została przeprowadzona w celu oceny zasadności finansowania w Polsce emicizumabu w leczeniu ciężkiej hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII.

Niniejsze opracowanie dotyczy subpopulacji chorych, która spełnia następujące kryteria:

1. Powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się:
 - i) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/niemożliwego dostępu żylnego, lub
 - j) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance np. ECOG większy/ równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub
 - k) brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub
 - l) nietolerancję preparatów czynnika VIII.
2. Poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:
 - g) trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub
 - h) wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub
 - i) każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.

12.2. Istotność stanu klinicznego

Populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie czynnika VIII nie jest możliwe lub klinicznie wskazane. W związku z powyższym jako komparator dla EMI stosowanego w populacji docelowej określono brak profilaktyki krwawień.

Odnosząc się do przeglądu systematycznego i odnalezionych badań, możliwe było porównanie EMI stosowanego w ramach profilaktyki krwawień z brakiem profilaktyki krwawień pod względem skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa. Uwzględniając charakterystykę

populacji docelowej formalnie czynnik VIII nie stanowi komparatora dla emicizumabu, jednak w celu pełnego zobrazowania wartości klinicznej EMI postanowiono uwzględnić w opracowaniu wyniki również dla takiego porównania. W analizie przedstawiono także wyniki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej porównujące efekty kliniczne w czasie stosowania EMI vs przed stosowaniem EMI (w części badań chorzy mogli stosować profilaktykę czynnikami FVIII przed rozpoczęciem leczenia EMI).

Obecnie rokowanie co do życia i zdrowia u chorych na hemofilię jest korzystne pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Należy pokreślić, że dostępne leczenie w Polsce nie pozwala na zapewnienie wszystkim chorym z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII osiągnięcia głównego celu terapeutycznego jakim jest zahamowania krwawień. Taki stan rzeczy wynika w dużej mierze z faktu, iż nie są finansowane ze środków publicznych rekomendowane przez międzynarodowe wytyczne kliniczne (WFH 2020) nowoczesne terapie. Kształt populacji docelowej został szczegółowo określony przez ośrodki leczenia hemofilii, które wystosowały prośbę o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora. **Populacja docelowa jest szczególnie obciążona, u której istnieje silna niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznej, refundowanej opcji terapeutycznej.**

Wpływ na rokowanie chorego mogą mieć zarówno powikłania samej choroby (np. artropatia) jak również powikłania spowodowane zastosowanym leczeniem substytucyjnym (inhibitory, zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi przez krew) [Windyga 2016]. Komplikacje związane z nawracającymi krwawieniami obejmują m.in. poważne artropatie, przykurcze, guzy rzekome w obrębie mięśni i mogą przyczynić się do przewlekłego bólu, niepełnosprawności, znaczącego ograniczenia mobilności chorego. Wpływają przez to bezpośrednio na pogorszenie jakości życia chorego. Dodatkowo może nastąpić potrzeba przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych takich jak całkowita wymiana stawu – najczęściej w obrębie stawu kolanowego [Mannucci 2013].

Wydłużenie życia chorych na hemofilię spowodowało, iż u chorych pojawiają się schorzenia typowe dla procesu starzenia, mające duży wpływ na strategię leczenia hemofilii (np. wcześniej stosowanie leków przeciwplatekcyjnych czy antykoagulantów było bezwzględnie przeciwwskazane w populacji chorych na hemofilię, a obecnie mogą być stosowane w przypadku wystąpienia migotania przedsionków lub zawału serca). Część chorób współistniejących typowych dla procesu starzenia jest ściśle związana z hemofilią np. zaawansowana artropatia, przewlekły ból, jednak są i takie które związane są głównie z wiekiem np. choroby układu sercowo-naczyniowego, osteoporoza, przerost gruczołu krokowego [Windyga 2016]

Wpływ hemofilii na życie chorych należy również ocenić w kontekście jakości życia związanej ze zdrowiem, ponieważ choroba doprowadzając do uszkodzeń narządu ruchu nie pozostaje bez wpływu na funkcjonowanie emocjonalne i społeczne chorych.

12.3. Skuteczność kliniczna

Skuteczność EMI stosowanego w ramach profilaktyki krwawień została oceniona na podstawie badania randomizowanego *HAVEN 3*, badań jednoramiennych eksperymentalnych *HAVEN 6* i *HAVEN 7*, badań obserwacyjnych *Escobar 2023* i *McCary 2020* oraz materiałów konferencyjnych dot. rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie następujących punktów końcowych:

- ocena krwawień;
- jakość życia;
- zadowolenie z leczenia;
- hospitalizacje;
- zabiegi chirurgiczne;
- profil bezpieczeństwa.

Jakość badania *HAVEN 3*, które stanowi główne źródło danych dla porównania z komparatem określono jako wysoką. Okres obserwacji był wystarczająco długi, aby móc odnotować wystąpienie istotnych z punktu widzenia problemu zdrowotnego punktów końcowych. Nie odnotowano innych znaczących ograniczeń metodologicznych wymienionych badań.

Do badania *HAVEN 3* włączano chorych z badania nieinterwencyjnego NCT02476942, w którym chorzy stosowali czynniki omijające lub koncentraty czynnika krzepnięcia VIII, podawane na „żądanie” lub w ramach profilaktyki. W badaniu *HAVEN 3* chorych stosujących czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”, zrandomizowano do następujących grup:

- **grupa A** (chorzy otrzymywali podskórnie EMI w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień (po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień);
- **grupa B**, w której chorzy otrzymywali podskórnie EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg m. c./2 tygodnie (po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień);
- **grupa C**, w której chorzy nie otrzymywali profilaktyki EMI.

Dodatkowo w badaniu wydzielono grupę D, do której przydzielono chorych, u których uprzednio zastosowano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane w ramach profilaktyki.

Analiza skuteczności wykazała, że roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących w badaniu *HAVEN 3* emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg co tydz. (grupa A) i chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg co tydz. (grupa B) był odpowiednio **o 96% i 97% niższy niż w grupie niestosującej profilaktyki**, a różnica między grupami była **istotna statystycznie** (p-wartość wynosiła <0,001). Podobne wyniki w odniesieniu do rocznego wskaźnika krwawień wykazano także w przypadku większości rozpatrywanych w badaniu podgrup chorych i dla drugorzędowych punktów końcowych.

Analiza częstości występowania krwawień wśród chorych uczestniczących uprzednio w badaniu nieinterwencyjnym, wykazała, iż roczny wskaźnik leczonych krwawień po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki był istotnie statystycznie niższy o 68% niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (p-wartość wynosiła <0,001).

Wyniki uzyskane z badań obserwacyjnych określono jako zbieżne z wynikami badania *HAVEN 3*. **We wszystkich badaniach raportowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień podczas leczenia EMI vs przed leczeniem EMI (porównanie *pre-test vs post-test*).** Lek określono jako wysoce skuteczny we wszystkich analizowanych populacjach tj. chorych <18 r.ż., chorych ≥ 18 r.ż. oraz populacji niemowlęcej (≤ 12 mies.).

12.4. Bezpieczeństwo

Wyniki badania *HAVEN 3* wskazują ponadto, iż EMI jest bezpieczną opcją terapeutyczną. W badaniu *HAVEN 3* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, najczęściej u chorych występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Odnotowane w badaniu reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały 1. lub 2. stopień nasilenia i nie wymagały przerwania leczenia lub modyfikacji dawki. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku mikroangiopatii zakrzepowej lub zdarzeń zakrzepowych.

12.5. Ocena wielkości populacji chorych leczonych emicizumabem

Przychylając się do prośby wyrażonej przez ośrodki leczenia hemofilii, Wnioskodawca byłby skłonny zapewnić dodatkowo dostępność produktu emicizumab szerszej grupie chorych z ciężką hemofilią A bez obecności inhibitora czynnika VIII.

W szczególności populacja docelowa dotyczyła następującej subpopulacji chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora:

1. Powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się:
 - a) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/niemożliwego dostępu żylnego, lub
 - b) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie *compliance* np. ECOG większy/równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub
 - c) brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub
 - d) nietolerancja preparatów czynnika VIII;
2. Poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:
 - a) trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub
 - b) wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub
 - c) każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące wielkości populacji docelowej, którą oszacowano na podstawie danych dostarczonych z ośrodków leczenia hemofilii. Populację pediatryczną podzielono na 3 grupy pacjentów, w zależności od wyszczególnionych przez ośrodki kryteriów. Podkreślić należy, iż są to rzeczywiste dane dotyczące chorych, wykazujących zgodnie z opinią ośrodków szczególnie niezaspokojoną potrzebę skutecznego leczenia. Wskazuje to na precyzję kalkulacji i stabilny charakter liczebności populacji docelowej, eliminujący ryzyko eskalacji kosztów związanych z profilaktyką krwawień.

Tabela 68.
Liczebność populacji docelowej

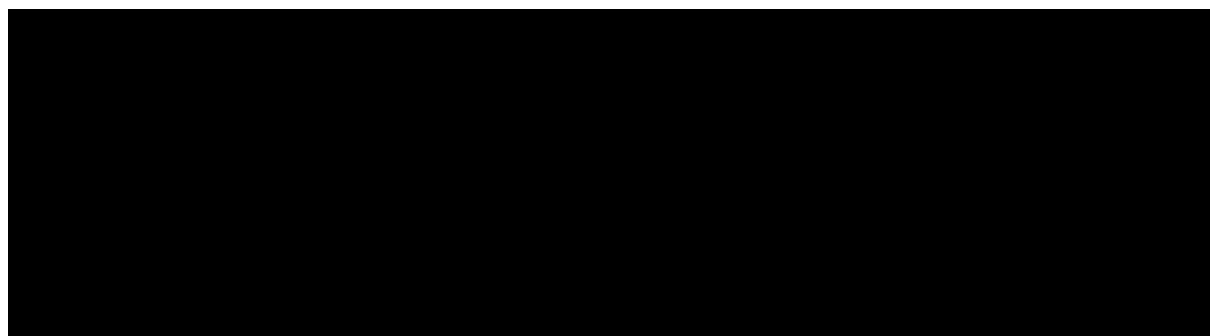
--

12.6. Propozycja efektywnej ceny leku w Polsce

Na podstawie danych dotyczących dawkowania leku emicizumab zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hemlibra®, masy ciała dzieci w poszczególnym wieku oraz masy ciała dorosłych oszacowano zapotrzebowanie roczne na lek emicizumab w kolejnych latach leczenia, w populacji docelowej [ChPL Hemlibra®, Dane NCK, Dane z ośrodków leczenia hemofilii]. Kalkulację wykonano w oparciu o trzy dopuszczalne schematy dawkowania leku: raz na tydzień, raz na dwa tygodnie oraz raz na cztery tygodnie, z regułą uwzględniającą najbardziej efektywne wykorzystanie dostępnych fiolek (tj. minimalizacją niezużytych i pozostawionych we fiolkach objętości substancji). Na podstawie danych od Wnioskodawcy dotyczących obecnego zużycia emicizumabu w populacji chorych z inhibitorem oszacowano zużycie EMI w kolejnych latach leczenia uwzględniając prognozowaną populację chorych z inhibitorem. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie rocznego zapotrzebowania na emicizumab w poszczególnych subpopulacjach chorych.

Tabela 69.

Zużycie emicizumabu w poszczególnych grupach chorych, w kolejnych latach leczenia



Powyższe kalkulacje opierają się na założeniu, iż wszyscy chorzy w populacji docelowej rozpoczną profilaktykę z wykorzystaniem emicizumabu pierwszego dnia danego roku, tym samym wskazują na całkowite roczne zużycie substancji w warunkach nieprzerwanego stosowania leku. Należy zatem mieć na uwadze, iż faktyczne zużycie raportowane w tym okresie może być niższe, a szacowane w tabeli wartości należy traktować jako wariant maksymalny.

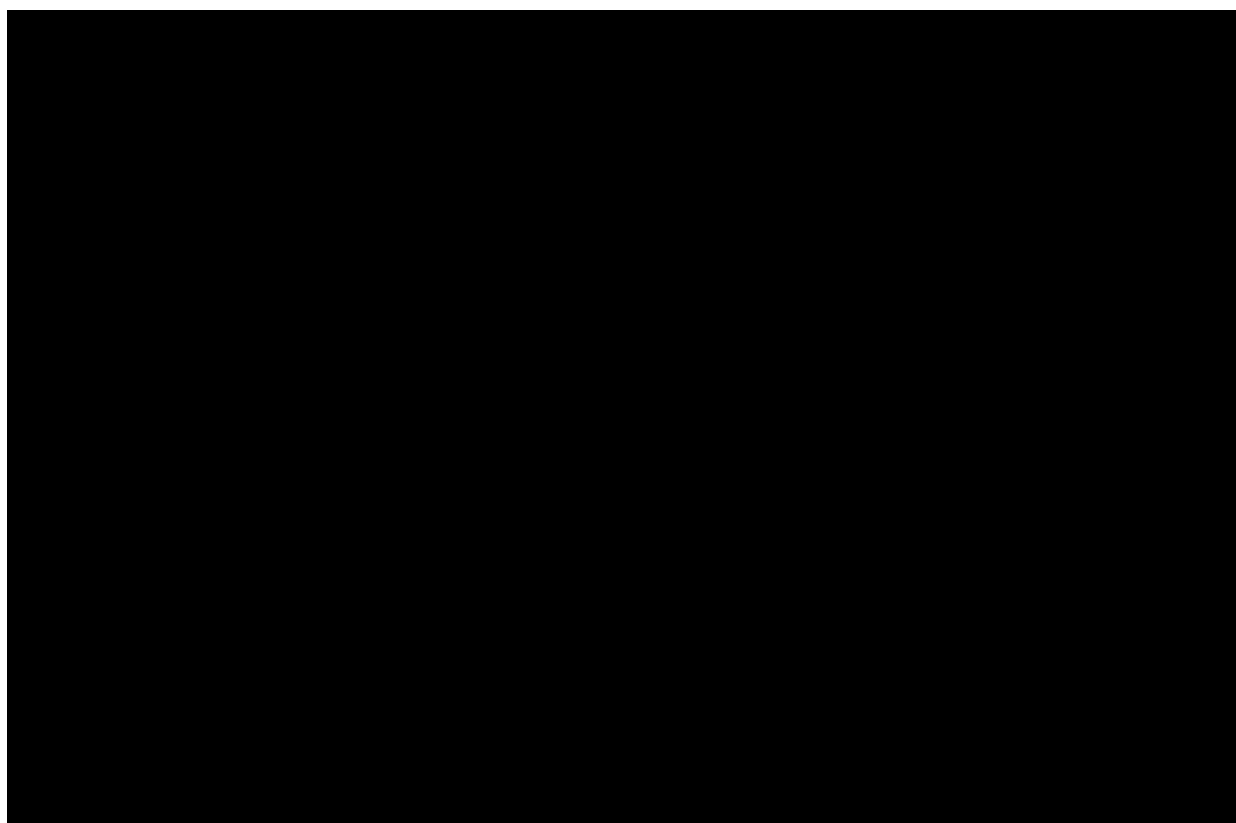


Tabela 71.



12.7. Ocena kosztu jednostkowej terapii

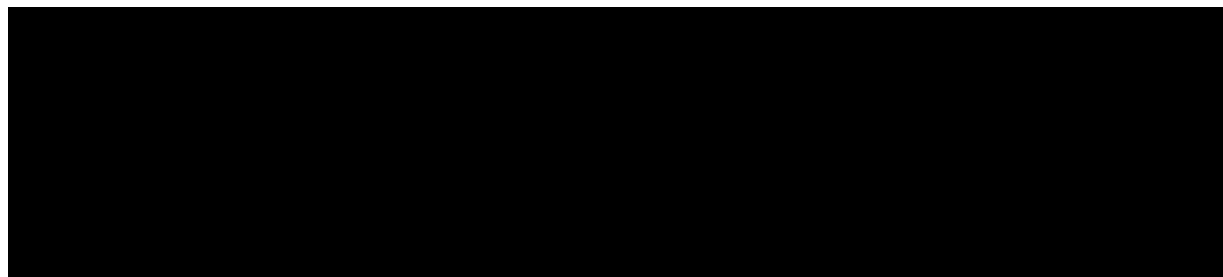
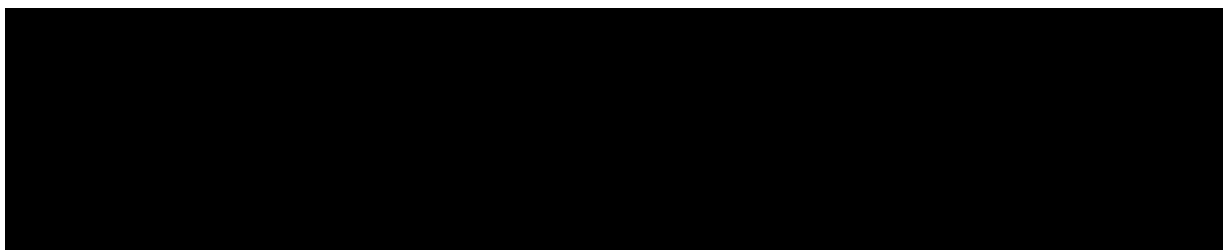


Tabela 72.



12.8. Wnioski

Celem analizy była ocena zasadności finansowania w Polsce emicizumabu w leczeniu ciężkiej hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII.

Wyniki skuteczności klinicznej wskazują, że terapia EMI związana jest z występowaniem istotnych korzyści terapeutycznych m.in. w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika krwawień. Ponadto lek wpływa pozytywnie na redukcję krwawień do stawów docelowych, jakość życia oraz zadowolenie chorych z leczenia.



13. Załączniki

13.1. Przegląd systematyczny

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa leku przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA MedWatch oraz URPLW MiPB.

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

13.1.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (emicizumab). Dodatkowo w bazach Medline i Embase wykorzystano zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Tak jak wspomniano powyżej przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, ADRReports i URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową badanej interwencji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej oraz badań pierwotnych.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Szczegółowy opis strategii wyszukiwania w bazach głównych i dodatkowych przedstawiono w rozdziale 5.1, 13.1.3

13.1.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 73.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wynik w bazie Cochrane [All text]
#1*	(emicizumab OR Hemlibra OR ACE910 OR "ace 910" OR "rg 6013" OR rg6013 OR ro5534262)	530	1 446 [^]	85
#2	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	19 398 595	20 184 409	n/d
#3	#1 AND #2	367	1 033	n/d
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	783	n/d

*w słowniku *EmTree – Tool* zidentyfikowano dodatkowo synonim „ro 5534262”, który nie został ostatecznie uwzględniony w strategii, gdyż w bazie Medline zapytanie to poszerzało liczbę trafień (w bazie Medline według danych przedstawionych w szczegółach wyszukiwania na stronie internetowej bazy Medline, dla tego zapytania wyszukiwanie było prowadzone dla zapytania ro [All Fields] zamiast „ro 5534262” [All Fields])

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 08.05.2023 r.

13.1.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 74.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Hemlibra	78
	emicizumab	116
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Hemlibra OR emicizumab)	1
FDA MedWatch (System raportowania zdarzeń niepożądanych i informacji dot. bezpieczeństwa leku) https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program	Hemlibra	0
	emicizumab	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	(Hemlibra OR emicizumab)	2

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 15.05.2023 r.

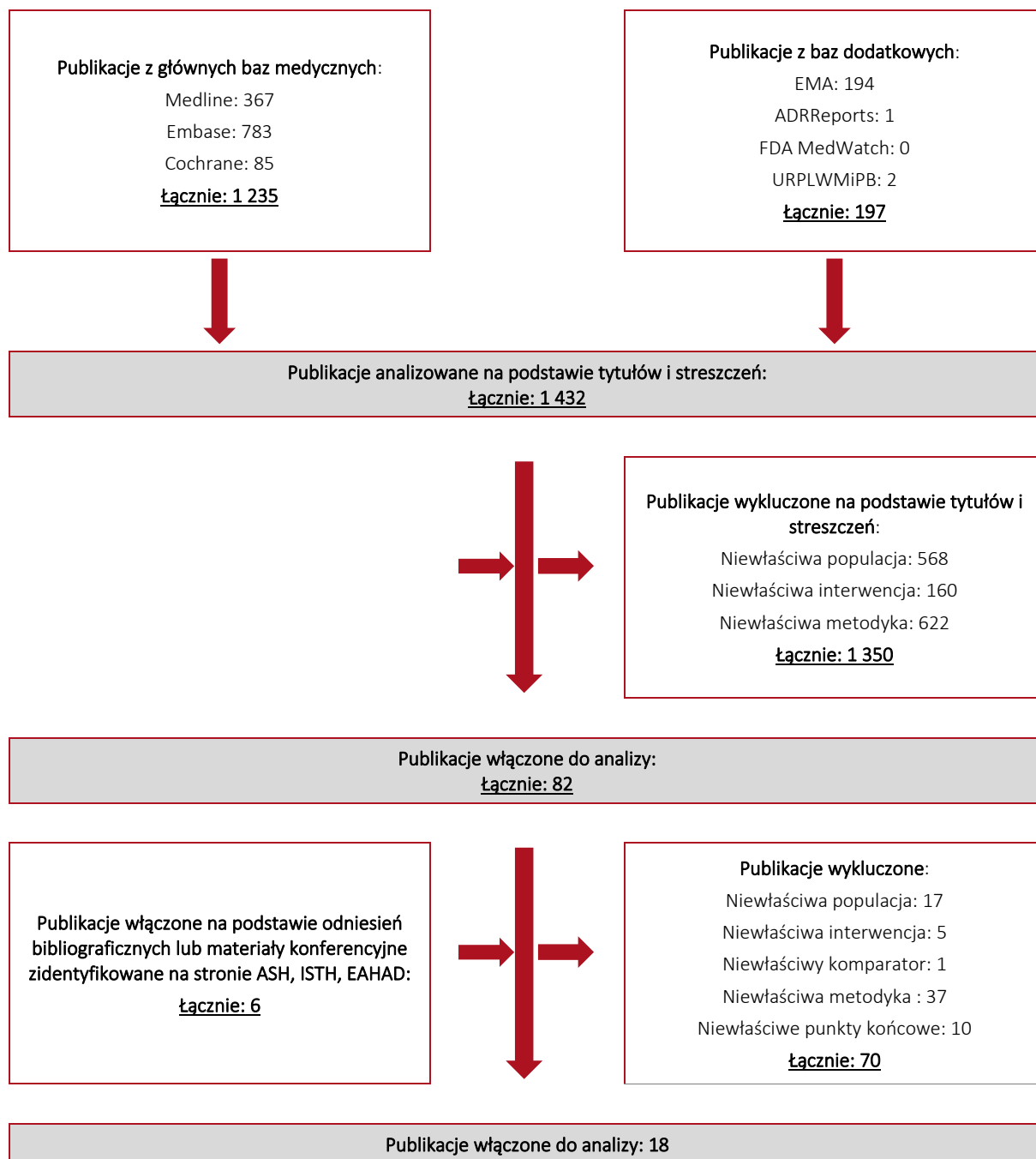
13.1.4. Selekcja publikacji wg schematu PRISMA

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁸. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań przedstawiono w załączniku 13.1.5.

²⁸ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



13.1.5. Publikacje wykluczone

Tabela 75.
Powody wykluczenia publikacji

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Barg 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie RWE. Celem badania było porównanie wyników leczenia EMI w grupie chorych z inhibitorem (N=18) względem chorych bez inhibitora (N=22). W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Barg AA, Livnat T, Budnik I, i in. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. Br J Haematol. 2020 Oct;191(2):282-290.
<i>Barg 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie RWE z udziałem chorych z inhibitora (29% (31/107)) oraz bez inhibitora (71% (76/107)). W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Barg AA, Budnik I, Avishai E, i in. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. Haemophilia. 2021 May;27(3):383-391.
<i>Cafuir 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cafuir L., Kruse-Jarres R., Mancuso M.E., Kempton C.L., Emicizumab for hemophilia A without inhibitors, Expert Rev Hematol. 2019, 12(7):515-524
<i>Cafuir 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Ocena wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oraz kosztów związanych z leczeniem u chorych z hemofilią A.	Cafuir L, Estrin A, Chen E, i in. Early real-world experience with emicizumab and concomitant factor VIII replacement products in adult males with Hemophilia A without inhibitors. J Med Econ. 2022 Jan-Dec;25(1):984-992.
<i>Callaghan 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badań <i>HAVEN 1-3</i> . W publikacji przedstawiono głównie statystyki dotyczące liczby krwawień nieleczonych oraz lokalizację krwawień.	Callaghan MU, Asikanius E, Lehle M, i in. Untreated bleeds in people with hemophilia A in a noninterventional study and inpatient comparison after initiating emicizumab in <i>HAVEN 1-3</i> . Res Pract Thromb Haemost. 2022 Sep 13;6(6):e12782.
<i>Carcao 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niestetyczny.	Carcao M., Gouider E., Wu R., Low dose prophylaxis and antifibrinolytics: Options to consider with proven benefits for persons with haemophilia, Haemophilia 2022, 28 Suppl 4:26-34

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Chen 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RWE z udziałem 11 chorych na hemofilię A. W badaniu chorzy stosowali emicizumab w skojarzeniu z immunoterapią (rutyksumabem).	Chen EC, Gibson W, Temoczko P, i in. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A: Retrospective review of a single-institution experience. <i>Haemophilia</i> . 2023 Jan;29(1):84-89.
<i>Cohen 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na hemofilię A z inhibitorem oraz bez inhibitora. Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na hemofilię A bez inhibitora.	Cohen CT, Diaz R. Emicizumab in pediatric hemophilia: Bleeding and surgical outcomes from a single-center retrospective study. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2021 Nov;68(11):e29325.
<i>Donners 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny oceniający emicizumab w schemacie dawkowania niezgodnym z ChPL (standardowo w fazie podtrzymującej EMI podaje się co 1., 2. lub 4. tyg.). W badaniu <i>Donners 2021</i> schemat dawkowania był dostosowany do zużycia pełnej fiołki przy jednorazowym podaniu leku.	Donners A., Rademaker C., Bevers L. i in., Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review, <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2021, 60(11):1395-1406
<i>Donners 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym chorzy stosowali EMI niezgodnie ze standardowym schematem podawania leku. Badanie dotyczyło głównie farmakokinetyki leku.	Donners AAMT, van der Zwet K, Rademaker CMA, Egberts TCG, Schutgens REG, Fischer K. The efficacy of the entire-vial dosing of emicizumab: Real-world evidence on plasma concentrations, bleeds, and drug waste. <i>Res Pract Thromb Haemost</i> . 2023 Feb 8;7(2):100074.
<i>Ebbert 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie RWE. Celem badania było porównanie wyników leczenia EMI w grupie chorych z inhibitorem (N=22) względem chorych bez inhibitora (N=18). W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. <i>Haemophilia</i> . 2020 Jan;26(1):41-46.
<i>Ellsworth 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ellsworth P., Ma A., Factor-mimetic and rebalancing therapies in hemophilia A and B: the end of factor concentrates?, <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i> 2021, 2021(1):219-225
<i>Franchini 2020</i>	Niewłaściwa interwencja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników leczenia EMI we wnioskowanej populacji.	Franchini M., Marano G., Pati I. i in., Investigational drugs to treat hemophilia, <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2020, 29(3):295-301
<i>Gelbenegger 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Gelbenegger G., Schoergenhofer C., Kneobl P.,

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Jilma B., Bridging the Missing Link with Emicizumab: A Bispecific Antibody for Treatment of Hemophilia A, <i>Thromb Haemost.</i> 2020, 120(10):1357-1370
<i>Glonnegger 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne z udziałem 11 chorych, w tym chorych na hemofilię z oraz bez inhibitora. W publikacji nie przedstawiono łącznych wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora). W publikacji przedstawiono wyniki dla indywidualnych chorych, przy czym w analizie nie uwzględniano opisów pojedynczych przypadków.	Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, i in. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to Emicizumab. <i>BMC Pediatr.</i> 2022 Aug 15;22(1):487.
<i>Gualtierotti 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano emicizumabu.	Gualtierotti R., Pasca S., Ciavarella A. i in., Updates on Novel Non-Replacement Drugs for Hemophilia, <i>Pharmaceuticals (Basel)</i> 2022, 15(10):1183
<i>Hansenne 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Opis przypadków oraz przegląd dotyczący stosowania EMI off label u chorych z nabytą hemofilią A.	Hansenne A., Hermans C., Emicizumab in acquired haemophilia A: about two clinical cases and literature review, <i>Ther Adv Hematol.</i> 2021, 12:20406207211038193
<i>Hassan 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na hemofilię A z inhibitorem oraz bez inhibitora. Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na hemofilię A bez inhibitora.	Hassan E, Jonathan L, Jayashree M. Real-world experience on the tolerability and safety of emicizumab prophylaxis in paediatric patients with severe haemophilia A with and without FVIII inhibitors. <i>Haemophilia.</i> 2021 Nov;27(6):e698-e703.
<i>Hassan 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na hemofilię A z inhibitorem oraz bez inhibitora. W publikacji nie przedstawiono wyników dla chorych bez inhibitora.	Hassan E, Motwani J. Breakthrough bleeding episodes in pediatric severe hemophilia a patients with and without inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: a single-center retrospective review. <i>Pediatr Hematol Oncol.</i> 2022 Aug;39(5):418-426.
<i>Haya 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Haya S., Prophylactic treatment in hemophilic patients with inhibitors, <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> 2019, 30(1S Suppl 1):S14-S18
<i>Hayden 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadków oraz przegląd niesystematyczny.	Hayden A., Candelario N., Moyer G., Recombinant porcine

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			factor VIII in acquired hemophilia A: Experience from two patients and literature review, Res Pract Thromb Haemost. 2022, 6(2):e12688
<i>Johnston 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Oszacowanie wartości użyteczności związanej ze zdrowiem u chorych z hemofilią A.	Johnston K, Stoffman JM, Mickle AT, i in. Preferences and Health-Related Quality-of-Life Related to Disease and Treatment Features for Patients with Hemophilia A in a Canadian General Population Sample. Patient Prefer Adherence. 2021 Jun 24;15:1407-1417.
<i>Jonsson 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Modelowanie zliczania krwawień w czasie stosowania emicizumabu w profilaktyce krwawień u osób z hemofilią A z/bez inhibitorów czynnika VII.	Jonsson F, Schmitt C, Petry C, i in. Exposure-Bleeding Count Modeling of Emicizumab for the Prophylaxis of Bleeding in Persons with Hemophilia A with/Without Inhibitors Against Factor VIII. Clin Pharmacokinet. 2021 Jul;60(7):931-941.
<i>Kiialainen 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>HAVEN 3</i> , w której przedstawiono ocenę markerów zdrowia kości i stawów. Punkt ten nie był analizowany w ramach niniejszego raportu.	Kiialainen A, Niggli M, Kempton CL, i in. Effect of emicizumab prophylaxis on bone and joint health markers in people with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the <i>HAVEN 3</i> study. Haemophilia. 2022 Nov;28(6):1033-1043.
<i>Klamroth 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza MAIC. Do analizy nie włączano opracowań wtórnych, które nie spełniają kryterium przeglądu systematycznego.	Klamroth R, Wojciechowski P, Aballéa S, i in. Efficacy of rFVIII-Fc versus Emicizumab for the Treatment of Patients with Hemophilia A without Inhibitors: Matching-Adjusted Indirect Comparison of A-LONG and HAVEN Trials. J Blood Med. 2021 Feb 25;12:115-122.
<i>Krumb 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Ankieta przeprowadzona wśród europejskich lekarzy.	Krumb E, Fijnvandraat K, Makris M, i in. Adoption of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey. Haemophilia. 2021 Sep;27(5):736-743.
<i>Kruse-Jarres 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza wyników z badań <i>HAVEN 1-4</i> dotycząca oceny zabiegów chirurgicznych.	Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, i in. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. Blood

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Adv. 2022 Dec 27;6(24):6140-6150.
<i>Lambert 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych w wieku 2-13 lat z hemofilią A (z oraz bez inhibitora). Brak wyników wyodrębnionych dla chorych na hemofilię A bez inhibitora.	"Catherine Lambert, N'Dogomo Meité, Gustave Koffi Kouassi, Alexis Silué Dohoma, Sara Adélaide Bognini Akou, Ibrahima Sanogo, Cedric Hermans,
<i>Le Quellec 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Le Quellec S., Clinical Evidence and Safety Profile of Emicizumab for the Management of Children with Hemophilia A, Drug Des Devel Ther. 2020,14:469-481
<i>Levy-Mendelovich 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na hemofilię A z inhibitorem oraz bez inhibitora. W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Levy-Mendelovich S, Brutman-Barazani T, Budnik I, i in. Real-World Data on Bleeding Patterns of Hemophilia A Patients Treated with Emicizumab. J Clin Med. 2021 Sep 22;10(19):4303.
<i>Lingamaiah 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Nonreplacement therapy for hemophilia in low-income countries: experience from a prospective study in Ivory Coast,
<i>Liu 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania RWE z udziałem populacji chińskiej.	Liu G, Huang K, Li G, i in. Real-world experience of emicizumab prophylaxis in young children with hemophilia A: retrospective data from China. Front. Pediatr. 10:992267 (2022)
<i>Mahajerin 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Porównanie wyników zdrowotnych i kosztów leczenia na rok przed rozpoczęciem leczenia emicizumab vs czynnik FVII.	Mahajerin A, Faghmous I, Kuebler P, i in. Channeling effects in the prescription of new therapies: the case of emicizumab for hemophilia A. J Comp Eff Res. 2022 Jul;11(10):717-728.
<i>Mahlangu 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mahlangu J., Emicizumab for the prevention of bleeds in hemophilia A, Expert Opin Biol Ther. 2019, 19(8):753-761
<i>Mahlangu 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mahlangu J., Bassa F., Bassingthwaighe M. i in., Prophylaxis is the new standard of care in patients with haemophilia, S Afr Med J. 2022, 112(6):405-408
<i>Mahlangu 2022b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mahlangu J., Iorio A., Kenet G., Emicizumab state-of-the-art update, Haemophilia 2022, 28(Suppl. 4): 103– 110

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Matsuhita 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania AKATSUKI z udziałem populacji azjatyckiej.	Matsushita T, Suzuki N, Nagao A, i in. AKATSUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors. <i>BMJ Open</i> . 2022 Mar 14;12(3):e057018.
<i>Mazurkiewicz 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niestetyczny.	Mazurkiewicz Ł., Czernikiewicz K., Rupa-Matysek J., Gil L., Emicizumab: a novel drug in hemophilia A prophylaxis - a narrative review, <i>Expert Rev Hematol</i> . 2022, 15(10):933-942
<i>Misgav 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, jednoramienne z udziałem 17 osób po 50 r.ż. chorych na hemofilię z oraz bez inhibitora. W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Misgav M, Brutman-Barazani T, Budnik I, i in. Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. <i>Haemophilia</i> . 2021 Mar;27(2):253-260.
<i>Morfini 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Morfini M., Marchesini E., The availability of new drugs for hemophilia treatment, <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> . 2020, 13(7):721-738
<i>Nagao 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania HIKOBOSHI z udziałem populacji japońskiej.	Nagao A, Ioka A, Nakamura T, i in. Burden of congenital hemophilia A requiring treatment in Japan: The HIKOBOSHI study. <i>Res Pract Thromb Haemost</i> . 2022 Oct 28;6(7):e12825
<i>Nakajima 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji japońskiej.	Nakajima Y, Mizumachi K, Shimonishi N, i in. Comparisons of global coagulation potential and bleeding episodes in emicizumab-treated hemophilia A patients and mild hemophilia A patients. <i>Int J Hematol</i> . 2022 Apr;115(4):489-498.
<i>Oka 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym oceniano percepcję chorego dotyczącą aspektów klinicznych choroby: samoocena ogólnego stanu zdrowia, ból przewlekły, częstość krwawień spontanicznych, częstość krwawień pourozowych i umiejętność rozpoznawania krwawień. W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień	Oka G, Roussel-Robert V, Levivien C, Lopez I, Pieragostini R. Assessment of the clinical perception, quality of life and satisfaction of patients with severe congenital haemophilia A without inhibitor after 1 year of

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem.	emicizumab therapy. Haemophilia. 2023 Feb 7
<i>Okaygoun 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Okaygoun D., Oliveira D.D., Soman S. i in., Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms, J Biomed Sci 2021, 28 (64)
<i>Parisi 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niestetyczny.	Parisi K., Kumar A., Emicizumab, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022, StatPearls [Internet].
<i>Parnes 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny.	Parnes A, Mahlangu JN, Pipe SW, i in. Patient preference for emicizumab versus prior factor therapy in people with haemophilia A: Results from the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia. 2021 Nov;27(6):e772-e775.
<i>Peyvandi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza wtórna dot. danych z globalnej bazy danych bezpieczeństwa EMI.	Peyvandi F, Mahlangu JN, Pipe SW, i in. Application of a hemophilia mortality framework to the Emicizumab Global Safety Database. J Thromb Haemost. 2021 Jan;19 Suppl 1(Suppl 1):32-41.
<i>Pipe 2019_HAVEN 4</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania jednoramiennego, eksperymentalnego HAVEN 4 z udziałem chorych na hemofilię A z inhibitorem oraz bez inhibitora. W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Pipe SW, Shima M, Lehle M, i in. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol. 2019 Jun;6(6):e295-e305.
<i>Pipe 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza wyników z badań HAVEN 1-4, której celem była ocena czasu do wystąpienia krwawień leczonych w zależności od dawki EMI.	Pipe SW, Trzaskoma B, Minhas M, Lehle M, Ko RH, Gao L, Mahlangu J, Kempton CL, Kessler CM, Kruse-Jarres R. Efficacy of emicizumab is maintained throughout dosing intervals for bleed prophylaxis. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Feb 8;7(2):100077
<i>Prezotti 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niestetyczny.	Prezotti A.N.L., Frade-Guanaes J.O., Yamaguti-Hayakawa G.G., Ozelo M.C., Immunogenicity of Current and New Therapies for Hemophilia A, Pharmaceuticals (Basel) 2022,15(8):911

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Retout 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dot. modelu farmakokinetycznego.	Retout S, Schmitt C, Petry C, i in. Population Pharmacokinetic Analysis and Exploratory Exposure-Bleeding Rate Relationship of Emicizumab in Adult and Pediatric Persons with Hemophilia A. Clin Pharmacokinet. 2020 Dec;59(12):1611-1625.
<i>Reyes 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny. Do analizy nie włączano przeglądów systematycznych.	Reyes A, Révil C, Niggli M, i in. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and subgroup analyses of the inpatient comparison of the HAVEN 3 trial. Curr Med Res Opin. 2019 Dec;35(12):2079-2087.
<i>Shima 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania fazy 1/2 z udziałem 18 chorych rasy japońskiej.	Shima M, Hanabusa H, Taki M, i in. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2044-53.
<i>Shima 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania fazy 1/2 z udziałem 18 chorych rasy japońskiej.	Shima M, Hanabusa H, Taki M, i in. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. Blood Adv. 2017 Sep 27;1(22):1891-1899.
<i>Shima 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem populacji japońskiej.	Shima M, Nogami K, Nagami S, i in.. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. 2019 Nov;25(6):979-987.
<i>Shima 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania fazy 1/2 z udziałem 18 chorych rasy japońskiej.	Shima M, Nagao A, Taki M, i in. Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2021 Jan;27(1):81-89.
<i>Shima 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania HAVEN 5 z udziałem populacji azjatyckiej.	Shima M, Amano K, Ogawa Y i in. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			hemophilia A. J Thromb Haemost. 2022 Dec 22:S1538-7836(22)07173-2.
<i>Shima 2022b</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Shima M., Bispecific antibodies for the treatment of hemophilia A, Expert Opin Biol Ther. 2022, 22(8):1029-1042
<i>Sun 2022</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RWE z udziałem chorych z umiarkowaną do ciężką hemofilią A bez inhibitora. Pod względem skuteczności porównano kohorty: emicizumab po ≥6 mies. profilaktycznego podawania FVIII vs rurioctocog alfa pegol po ≥6 mies. profilaktycznego podawania FVIII. Rurioctocog alfa pegol nie jest finansowany w Polsce.	Sun SX, Frick A, Balasa V, Roberts JC. Real-world study of rurioctocog alfa pegol and emicizumab in US clinical practice among patients with hemophilia A. Expert Rev Hematol. 2022 Oct;15(10):943-950.
<i>Swan 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niestetyczny.	Swan D., Mahlangu J., Thachil J., Non-factor therapies for bleeding disorders: A primer for the general haematologist, EJHaem. 2022, 3(3):584-595
<i>Swan 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie z udziałem 10 chorych na hemofilię A, w tym 1 chorym na hemofilię A z inhibitorem. W badaniu przeprowadzono ocenę konieczności podawania czynników okołożabiegowo przy usuwaniu CVAD.	Swan D, Paran S, Nolan B. Port removal in patients receiving emicizumab prophylaxis: A single centre experience and review of the literature. Haemophilia. 2022 Jan;28(1):42-45.
<i>Tang 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie przekrojowe z Malezji z udziałem chorych na hemofilię A (83%) oraz B (17%). Brak wyników wyodrębnionych dla chorych leczonych emicizumabu w hemofilii A bez inhibitora.	Tang ASO, Wong QY, Tan YY, i in. Demographics and outcome of patients with congenital haemophilia in Sarawak, Malaysia. Med J Malaysia. 2021 Jan;76(1):51-55.
<i>Thomas 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dot. stosowania EMI off label u chorych z nabytą hemofilią A.	Thomas V.M., Abou-Ismael M.Y., Lim M.Y., Off-label use of emicizumab in persons with acquired haemophilia A and von Willebrand disease: A scoping review of the literature, Haemophilia 2022, 28(1):4-17
<i>Trincherro 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Trincherro A., Sholzberg M., Matino D., The Evolution of Hemophilia Care: Clinical and Laboratory Advances, Opportunities, and Challenges, Hamostaseologie 2020, 40(3):311-32
<i>Valentino 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Valentino L.A., Khair K., Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: treatment options and considerations,

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Expert Rev Hematol. 2020, 13(7):731-743
<i>Verhagen 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Verhagen M.J.A., Valke L.L.F.G., Schols S.E.M., Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: A narrative review, J Thromb Haemost. 2022, 20(4):794-805
<i>von Mackensen 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja określająca MCID dla kwestionariusza Haem-A-QoL.	von Mackensen S, Catalani O, Asikanius E, i in. Determining meaningful health-related quality-of-life improvement in persons with haemophilia A using the Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL). Haemophilia. 2020 Nov;26(6):1019-1030.
<i>Warren 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na hemofilię A z inhibitorem oraz bez inhibitora. W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Warren BB, Chan A, Manco-Johnson M, i in. Emicizumab initiation and bleeding outcomes in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single-center report. Res Pract Thromb Haemost. 2021 Aug 3;5(5):e12571.
<i>Wieland 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niestetyczny.	Wieland I., Emicizumab for All Pediatric Patients with Severe Hemophilia A, Hamostaseologie 2022, 42(2):104-115
<i>Yang 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania HAVEN 5 z udziałem populacji azjatyckiej.	Yang R, Wang S, Wang X, i in. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). Res Pract Thromb Haemost. 2022 Mar 7;6(2):e12670.

Źródło: opracowanie własne

13.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

13.2.1. HAVEN 3

HAVEN 3 (Mahlangu 2018)
METODYKA
Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe fazy III
Opis metody randomizacji: Chorzy stosujący uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane „na żądanie” zostali losowo przypisani do grup A, B i C w stosunku 2:2:1, za pomocą IVRS/IWRS (ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej). Grupa A otrzymywała podskórnie dawkę podtrzymującą emicizumabu wynoszącą 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień. Grupa B

HAVEN 3 (Mahlangu 2018)

otrzymywała podskórnie dawkę podtrzymującą wynoszącą 3 mg/kg masy ciała/2 tygodnie. W grupie C nie zastosowano żadnej profilaktyki. W badaniu zastosowano randomizację centralną z wykorzystaniem permutowanych bloków. Czynnikiem stratyfikującym była liczba krwawień w ciągu ostatnich 24 tyg. (<9 lub ≥9). Chorzy, którzy otrzymywali przed rozpoczęciem badania koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane w ramach profilaktyki zostali przypisani (bez randomizacji) do grupy D otrzymującej emicizumab w dawce podtrzymującej wynoszącej 1,5 mg/kg masy ciała/raz w tygodniu;

Zaślepienie: nie, badanie otwarte;

Opis metody zaślepienia: nie dotyczy;

Opis utraty chorych z badania: tak; w głównym etapie badania (ocena dla ≥24. tyg.), spośród 89 chorych zrandomizowanych do grupy A, B i C utracono łącznie 3 (3,4%) chorych, w tym:

- spośród 36 chorych z grupy A (1,5 mg emicizumabu/kg masy ciała/tydzień) utracono łącznie 1 (2,8%) chorego z okresu obserwacji;
- spośród 35 chorych z grupy B (3 mg emicizumabu/kg masy ciała/2 tygodnie) utracono łącznie 1 (2,9%) chorego z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego;
- spośród 18 chorych z grupy C (brak zastosowanej profilaktyki) utracono łącznie 1 (5,6%) chorego z okresu obserwacji.

Spośród 63 chorych przypisanych do grupy D (bez randomizacji) w głównym etapie badania (ocena dla ≥24. tyg.), utracono 5 (7,9%) chorych do daty odcięcia danych.

Skala Jadad: 3/5 (badanie otwarte);

Wyniki dla populacji ITT²⁹: tak, w badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ITT tj. wszystkich chorych zrandomizowanych do badania;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: F. Hoffmann- La Roche Ltd i Chugai Pharmaceutical Co. Ltd;

Liczba ośrodków: 39 ośrodków, 14 państw;

Okres obserwacji: Pierwotną analizę skuteczności przeprowadzono po ≥24 tyg. leczenia. Jak wskazano w publikacji dla analizy, w której dane odcięto 15 września 2017 roku mediana czasu trwania okresu, dla którego przeprowadzono ocenę skuteczności wynosiła 29,6 tyg. w grupie A, 31,3 tyg. w grupie B, 24,0 tygodnie w grupie C oraz 33,7 tyg. w grupie D. W ramach oceny bezpieczeństwa wskazano, iż mediana ekspozycji na EMI wynosiła 29,3 tyg. w grupie A, 30,1 tyg. w grupie B, 7,1 tyg. w grupie C oraz 33,1 tygodnia w grupie D.

Analiza statystyczna: Na podstawie oceny klinicznej oraz pierwszorzędowego punktu końcowego w teście dla hipotezy *superiority* oszacowano, że próba dla 34 chorych w każdej z randomizowanych grup i próba dla 17 chorych w grupie kontrolnej zapewnia ponad 90% moc testu, z dwustronnym poziomem istotności 0,05, aby wykryć efekt końcowy (np. wskaźnik ryzyka występowania krwawień w ciągu 1 roku, zdefiniowany jako wskaźnik ryzyka występowania krwawień w grupie otrzymującej emicizumab podzielony przez wskaźnik ryzyka występowania krwawień w grupie C, w której nie zastosowano profilaktyki) równy 4:14=0,29 (hipoteza zerowa: wskaźnik częstości=1). Włączenie 40 chorych do grupy D zostało uznane za wystarczające do oceny skuteczności z precyzją na podstawie szerokości przedziału ufności dla szacowanego rocznego wskaźnika krwawień. Do porównania zmiany liczby krwawień w czasie użyto modelu regresji ujemnej dwumianowej. Błędy pierwszego rodzaju dla drugorzędowych punktów końcowych były kontrolowane z użyciem oceny hierarchicznej (ang. *hierarchical testing framework*). Drugorzędowymi punktami końcowymi uwzględnionymi w ocenie hierarchicznej były: wszystkie krwawienia, leczone krwawienia do stawów, leczone krwawienia spontaniczne; w grupie D: wszystkie krwawienia, leczone krwawienia i ocena stanu zdrowia fizycznego na podstawie kwestionariusza Haem-A-QoL. Dwa pierwsze testy były porównaniem grupy A z grupą C oraz grupy B z grupą C. Bezpieczeństwo terapii emicizumabem było analizowane z wykorzystaniem wszystkich danych zebranych podczas ekspozycji na emicizumab (włączając chorych z grupy C po zmianie z braku profilaktyki na przyjmowanie emicizumabu).

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*³⁰.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥12 r.ż.;
- wrodzona ciężka hemofilia A (aktywność endogennego czynnika VIII <1%);

²⁹ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

³⁰ porównanie grupa A vs C oraz B vs C

HAVEN 3 (Mahlangu 2018)

- niepowikłanie inhibitorem (miano inhibitora czynnika VIII <0,6 j.B./ml potwierdzone w ciągu ośmiu tygodni trwania rekrutacji do badania, czas półtrwania czynnika VIII <6 godzin, odzysk czynnika VIII <66%) udokumentowane w ciągu ostatnich pięciu lat³¹;
- chęci i możliwość dostosowania się do terminów wizyt, planu leczenia, testów laboratoryjnych i innych procedur badania;
- masa ciała ≥40 kg w czasie kwalifikacji do badania;
- udokumentowane leczenie epizodyczne lub profilaktyczne koncentratem czynnika VIII ≥24 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- ≥5 epizodów krwawienia u chorych leczonych epizodycznie w ciągu ostatnich 24 tyg. (brak wymogów co do liczby krwawień, jeśli stosowane było leczenie profilaktyczne);
- odpowiednie parametry hematologiczne (płytki krwi ≥100 000/μl, hemoglobina ≥8 g/dl (4,97 mmol/l));
- odpowiednie parametry czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤1,5 x górna granica normy, z wyłączeniem zespołu Gilberta, AspAT i AlAT ≤3 x górna granica normy podczas kwalifikacji, brak widocznych objawów ani dowodów laboratoryjnych/radiograficznych marskości wątroby);
- odpowiednia funkcja nerek (kreatynina w surowicy ≤2,5 x górna granica normy, klirens kreatyniny wg wzoru Cockcrofta-Gaulta ≥30 ml/min).

Kryteria wykluczenia:

- odziedziczone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia A;
- leczenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy na chorobę zakrzepowo-zatorową lub objawy choroby zakrzepowo-zatorowej;
- stosowanie w przeszłości nielegalnych środków odurzających lub nadużywanie alkoholu w ciągu 48 tyg. przed kwalifikacją do badania;
- inne choroby (np. niektóre choroby autoimmunologiczne), które mogą zwiększać ryzyko krwawień lub zakrzepicy;
- klinicznie znacząca nadwrażliwość w wywiadzie związana z terapiami wykorzystującymi przeciwciała monoklonalne lub ze składnikami iniekcji z emicizumabem;
- rozpoznane zakażenie wirusem HIV z liczbą CD4 <200 komórek/μl w ciągu 24 tyg. przed kwalifikacją.³²
- regularne przyjmowanie immunomodulatorów (np. interferonu) przy włączaniu lub zaplanowane przyjmowanie podczas trwania badania, z wyjątkiem terapii antyretrowirusowej;
- choroby współtowarzyszące, terapie lub nieprawidłowości wykryte w badaniach laboratoryjnych, które mogłyby zakłócać przebieg badania, stanowić dodatkowe ryzyko lub mogłyby, w opinii badacza, uniemożliwić bezpieczny udział uczestnika w badaniu i jego ukończenie;
- zaplanowana operacja (z wyjątkiem drobnych zabiegów takich jak ekstrakcja zęba, nacięcia, drenaż) podczas trwania badania;
- otrzymywanie emicizumabu we wcześniejszym badaniu klinicznym;
- otrzymywanie badanego leku w celu leczenia i redukcji ryzyka krwawień spowodowanych hemofilią w ciągu pięciu okresów półtrwania od ostatniego podania leku;
- otrzymywanie jednocześnie leku badanego nie związanego z hemofilią w ciągu ostatnich 30 dni lub pięciu okresów półtrwania (którekolwiek jest krótsze);
- niemożność spełnienia wymogów protokołu w opinii badacza;
- ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas trwania badania.

DANE DEMOGRAFICZNE

Parametr	Leczenie „na żądanie” przed rozpoczęciem badania	Leczenie profilaktyczne przed rozpoczęciem badania
----------	--	--

³¹ Chorzy, u których przeprowadzono pomyślnie indukcję immunotolerancji co najmniej 5 lat przed kwalifikacją do badania i u których nie stwierdza się ponownego pojawienia się inhibitora, mogli być włączani do badania.

³² Chorzy zakażeni wirusem HIV i CD4 >200, spełniający wszystkie inne kryteria, mogli być włączani do badania.

HAVEN 3 (Mahlangu 2018)					
		Grupa A	Grupa B	Grupa C	Grupa D
Liczba chorych		36	35	18	63
Mężczyźni, n (%)		36 (100,0)	35 (100,0)	18 (100,0)	63 (100,0)
Wiek [lata]	Mediana (Zakres) [lata]	36,5 (19; 77)	41,0 (20; 65)	40,0 (16; 57)	36,0 (13; 68)
	<18 r.ż., n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	7 (11,1)
<9 epizodów krwawienia w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania, n (%)		9 (25,0)	5 (14,3)	4 (22,2)	53 (84,1)
Stawy docelowe³³	Brak, n (%)	2 (5,6)	8 (22,9)	3 (16,7)	37 (58,7)
	Obecne, n (%)	34 (94,4)	27 (77,1)	15 (83,3)	26 (41,3)
	>1, n (%)	20 (58,8)/N=34	22 (81,5)/N=27	14 (93,3)/N=15	18 (69,2)/N=26
Stosowanie koncentratów czynnika VIII przed rozpoczęciem badania	Standardowy okres półtrwania, n (%)	31 (86,1)	31 (91,2)/N=34*	15 (83,3)	53 (84,1)
	Przedłużony okres półtrwania, n (%)	4 (11,1)	2 (5,9)/N=34*	2 (11,1)	10 (15,9)
	Standardowy i przedłużony okres półtrwania, n (%)	1 (2,8)	1 (2,9)/N=34*	1 (5,6)	0 (0,0)
INTERWENCJA					
Interwencja badana:					
<u>Emicizumab (dawka podtrzymująca 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień lub 3 mg/kg masy ciała/2 tygodnie) podawany podskórnie.</u>					
Grupa A: emicizumab podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień. Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem emicizumabu podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie emicizumabu w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień.					
Grupa B: emicizumab podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 3 mg/kg masy ciała/2 tygodnie po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień B. Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem emicizumabu podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie emicizumabu w ramach terapii podtrzymującej w dawce 3 mg/kg masy ciała/2 tygodnie.					
Grupa D³⁴ (chorzy włączeni bez randomizacji): emicizumab podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień. Po ukończeniu co					

³³ Stawy docelowe są zdefiniowane jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły ≥ 3 krwawienia w okresie 24 tygodni.

³⁴ W badaniu dla chorych z grupy D, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym przedstawiono wyniki analizy, w której porównano dane po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w badaniu HAVEN 3 względem wyników po zastosowaniu koncentratów czynnika krzepnięcia VIII podawanego w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym

HAVEN 3 (Mahlangu 2018)

najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień.

Jeśli wystąpiły u chorego co najmniej 2 spontaniczne i istotne klinicznie krwawienia po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej emicizumabu (ang. *loading-dose period*) u chorych w grupie A i B oraz C (po zmianie z braku profilaktyki na przyjmowanie emicizumabu), chorzy mogli rozpocząć stosowanie dawki wynoszącej 3,0 mg/kg m. c./tydzień. W grupie D była możliwość zwiększenia dawki do 3,0 mg/kg masy ciała/tydzień natychmiast po wystąpieniu drugiego kwalifikującego się krwawienia. Zwiększenie dawki musiało być zatwierdzone przez monitora badania.

Interwencja kontrolna: brak profilaktyki

Po upływie 24 tyg. lub powyżej, uczestnicy w grupie C mogli przejść na terapię emicizumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie pozostając w grupie C.

Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni braku profilaktyki, chorzy mogli zacząć stosowanie emicizumabu w dawce 3 mg/kg m. c./tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 3 mg/kg m. c./2 tygodnie. Jeśli wystąpiły u chorego, co najmniej 2 spontaniczne istotne klinicznie krwawienia w czasie ostatnich 24 tygodni stosowania (po zmianie z braku profilaktyki na stosowanie emicizumabu) emicizumabu po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej (ang. *loading-dose period*), chorzy mogli rozpocząć stosowanie zwiększonej dawki wynoszącej 3 mg/kg m. c./tydzień.

Leczenie wspomagające: Koncentrat czynnika VIII mógł być podawany w dawkach wyznaczonych przez badacza w przypadku wystąpienia krwawienia.

*W grupie B jeden chory zgłosił „Inny” jako stosowany produkt, dlatego wartości procentowe są obliczone dla 34 chorych w grupie B

13.2.2. HAVEN 4

HAVEN 4 [Pipe 2019, Skinner 2021]		
METODYKA		
<p>W niniejszym raporcie nie uwzględniono wyników z publikacji <i>Pipe 2019</i>, publikacja ta posłużyła jedynie do opisu metodyki badania. W publikacji <i>Pipe 2019</i> przedstawiono bowiem wyniki łączne dla chorych z inhibitorem oraz bez inhibitora. Z kolei wyniki dla podgrupy chorych bez inhibitora zaprezentowane w suplemencie nie obrazują zmiany częstości krwawień po rozpoczęciu leczenia EMI. Badanie <i>HAVEN 4</i> zostało uwzględnione w analizie, ponieważ do niniejszego raportu włączono wyniki długookresowe dotyczące jakości życia dla danych zagregowanych z badania <i>HAVEN 4</i> z wynikami z badania <i>HAVEN 3</i> (publikacja <i>Skinner 2021</i>).</p> <p>Badanie jednoramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, nierandomizowane, dwuetapowe, fazy III, ze wstępną kohortą</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d;</p> <p>Zaślepienie: badanie otwarte;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 7 chorych z kohorty wstępnej i 41 chorych z kohorty rozszerzonej włączonych do badania nie utracono żadnego chorego</p> <p>Skala NICE 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: F Hoffmann-La Roche;</p> <p>Liczba ośrodków: 17 (Australia, Belgia, Japonia, Polska, Hiszpania, USA);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie dla analizy pierwotnej;</p> <p>Analiza statystyczna: nie zaplanowano formalnego testowania hipotez; wszystkie analizy miały charakter opisowy. Dane dotyczące kohorty wstępnej i rozszerzonej analizowano oddzielnie;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 r.ż.; • ciężka wrodzona hemofilia A (<1% normalnej aktywności FVIII we krwi) lub hemofilia A z inhibitorami czynnika VIII (badane podczas badań przesiewowych); • w wywiadzie leczenie koncentratami czynnika VIII lub środkami omijającymi; • udokumentowane szczegóły leczenia w czasie 24 tyg. przed włączeniem do badania; • odpowiednie funkcjonowanie hematologiczne, wątrobowe i nerkowe; • w przypadku chorych bez inhibitorów czynnika VIII pomyślnie ukończenie terapii indukującej tolerancję immunologiczną w czasie 5 lat przed badaniem przesiewowym i brak dowodów nawrotu inhibitorów czynnika VIII; • 72-godzinny okres wypłukiwania przed pierwszą dawką EMI w przypadku chorych bez powodzenia indukcji tolerancji immunologicznej; • podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu przez uczestnika i ustawowego przedstawiciela; <p>Kryteria włączenia do kohorty rozszerzonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie epizodyczne; • ≥ 5 krwawień w czasie 24 tygodni przed włączeniem do badania; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • planowanie lub bycie w trakcie terapii indukującej tolerancję immunologiczną; • leczenie z powodu choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie ostatnich 12 miesięcy; • inne schorzenia, zwiększające ryzyko krwawienia lub zakrzepicy; • planowana operacja. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Kohorta wstępna	Kohorta rozszerzona ^A

<i>HAVEN 4 [Pipe 2019, Skinner 2021]</i>			
Liczba chorych	7	41	
Mężczyźni, n (%)	7 (100,0)	41 (100,0)	
Wiek, średnia (SD) / mediana (zakres) [lata]	37,3 (13,3) / 37,0 (14,0 ; 50,0)	38,7 (15,7) / 39,0 (14,0 ; 68,0)	
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	<18	1 (14,3)	3 (7,3)
	≥18	6 (85,7)	38 (92,7)
	<65	7 (100,0)	38 (92,7)
	≥65	0 (0,0)	3 (7,3)
Rasa, n (%)	Azjaci	2 (28,6)	8 (19,5)
	Czarna	0 (0,0)	1 (2,4)
	Biała	5 (71,4)	31 (75,6)
	Inna	0 (0,0)	1 (2,4)
Wyjściowe nasilenie hemofilii, n (%)	Łagodne	0 (0,0)	1 (2,4)*
	Umiarkowane	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ciężkie	7 (100,0)	40 (97,6)
Obecność stawów docelowych**, n (%)	Tak	6 (85,7)	25 (61,0)
	Nie	1 (14,3)	16 (39,0)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Na żądanie	7 (100,0)	11 (26,8)
	Profilaktyczna	0 (0,0)	30 (73,2)
Inhibitor FVIII na początku badania, n (%)	Tak	3 (42,9)	5 (12,2)
	Nie	4 (57,1)	36 (87,8)
Wcześniejsza terapia indukująca tolerancję immunologiczną, n (%)	Tak	2 (28,6)	4 (9,8)
	Nie	5 (71,4)	37 (90,2)
Krwawienia w czasie 24. tygodni przed rozpoczęciem badania, mediana (zakres)	6,0 (0,0 ; 30,0)	5,0 (0,0 ; 90,0)	

HAVEN 4 [Pipe 2019, Skinner 2021]

INTERWENCJA

Kohorta wstępna: Chorzy w kohorcie wstępnej badania farmakokinetycznego otrzymywali EMI w dawce 6 mg/kg s.c. Q4W, bez dawki nasycającej, przez co najmniej 24 tygodnie. Po 24 tygodniach profilaktycznego stosowania EMI wszyscy chorzy mogli kontynuować leczenie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg Q4W lub mieli możliwość zwiększenia dawki do 3 mg/kg Q1W, jeśli spełnili określone w protokole kryteria suboptymalnej odpowiedzi[§]. Dodatkowe leczenie mogło być wykonywane samodzielnie. Analizy farmakokinetyczne i bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych w kohorcie wstępnej po leczeniu przez co najmniej 6 tygodni, po którym to czasie rozpoczęto rekrutację do kohorty rozszerzającej.

Kohorta rozszerzona: EMI 3 mg/kg Q1W przez 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie 6 mg/kg Q4W (podtrzymanie) łącznie przez ≥24 tyg. (produkt podawany w ośrodku do 25 tyg.)

Leczenie wspomagające: Chorzy otrzymujący profilaktykę FVIII przed włączeniem do kohorty rozszerzonej mogli kontynuować regularną profilaktykę do drugiej dawki nasycającej EMI, w celu uniknięcia krwawień przed osiągnięciem odpowiednich stężeń EMI. Równoczesna rutynowa profilaktyka koncentratami FVIII lub czynnikami omijającymi była zabroniona.

[^] kohortę rozszerzoną rekrutowano po tym, jak chorzy z kohorty wstępnej byli leczeni przez co najmniej 6 tygodni, uzyskując odpowiednie wyniki farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa

*chory kwalifikował się z powodu wysokiego miana inhibitorów FVIII

**główne stawy (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy i skokowy), w których wystąpiły ≥3 krwawienia w okresie 24 tygodni.

§ ≥2 kwalifikujących się krwawień w czasie 24 tygodni podczas profilaktycznego stosowania EMI

13.2.3. HAVEN 6

HAVEN 6 (Négrier 2023)

METODYKA

Badanie jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe fazy III

Opis utraty chorych z badania: tak; 73 chorych włączonych do badania, przy czym 1 chory nie otrzymał leczenia, a więc 72 chorych zostało włączonych do analizy. Spośród 72 chorych włączonych do analizy utracono łącznie 3 (4,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu.

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT³⁵: tak, w badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ITT tj. wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: F. Hoffmann- La Roche Ltd;

Liczba ośrodków: 22 ośrodki ;

Okres obserwacji: Pierwotną analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono, gdy 50 chorych z umiarkowaną postacią hemofilii ukończyli 52 tyg. leczenia, zostali utraceni z okresu obserwacji, przedwcześnie ukończyli badane, w zależności od tego co nastąpiło pierwsze. Mediana okresu obserwacji, dla którego przeprowadzono ocenę skuteczności wynosiła 55,6 tyg.

Analiza statystyczna: Na podstawie oceny klinicznej oszacowano, że próba dla 70 chorych zapewnia statystycznie istotną moc testu, z dwustronnym poziomem istotności 0,05. Pierwotną analizę zaplanowano po tym, jak 50 uczestników z hemofilią A o nasileniu umiarkowanym ukończyło co najmniej 52 tygodnie badania lub wycofało zgodę na udział w badaniu, w zależności co wystąpiło wcześniej. Efekt kliniczny profilaktycznego stosowania emicizumabu oceniano na podstawie rocznego wskaźnika krwawień, oszacowanego za pomocą modelu regresji dwumianowej ujemnej, który zakłada, że krwawienia mają rozkład dwumianowy ujemny i uwzględnia różne okresy obserwacji. Analizę śródkresową zaplanowano po tym, jak 50 uczestników z hemofilią A o nasileniu umiarkowanym ukończyło co najmniej 24 tygodnie badania lub wycofało zgodę na udział w badaniu.

³⁵ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

HAVEN 6 (Négrier 2023)

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- masa ciała ≥ 3 kg.;
- umiarkowana (poziom FVIII $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$) lub łagodna (poziom VIII $> 5\%$ i $< 40\%$) hemofilia A bez inhibitora czynnika VIII;
- uzasadniona profilaktyka w ocenie lekarza prowadzącego;
- ujemny wynik testu na obecność inhibitora czynnika VIII (miano inhibitora czynnika VIII $< 0,6$ j.B./ml potwierdzone w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania);
- brak udokumentowanej obecności inhibitora czynnika VIII (czas półtrwania czynnika VIII < 6 godzin, odzysk czynnika VIII $< 66\%$ w ciągu ostatnich pięciu lat³⁶);
- udokumentowane leczenie epizodyczne lub profilaktyczne koncentratem czynnika VIII ≥ 24 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- udokumentowana liczba epizodów krwawień ≥ 24 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- odpowiednie parametry hematologiczne (płytki krwi $\geq 100\ 000$ komórek/ μ l, hemoglobina ≥ 8 g/dl (4,97 mmol/l));
- odpowiednie parametry czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x górna granica normy wieku, z wyłączeniem zespołu Gilberta, AspAT i AlAT ≤ 3 x górna granica normy podczas kwalifikacji, brak widocznych objawów ani dowodów laboratoryjnych/radiograficznych marskości wątroby);
- odpowiednia funkcja nerek (kreatynina w surowicy $\leq 2,5$ x górna granica normy, klirens kreatyniny wg wzoru Cockcrofta-Gaulta ≥ 30 ml/min);
- od kobiet w wieku rozrodczym wymagano zgody na powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych lub stosowania antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia:

- dziedziczne lub nabyte zaburzenia krzepnięcia inne niż wrodzona hemofilia A o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu;
- leczenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy na chorobę zakrzepowo-zatorową lub objawy choroby zakrzepowo-zatorowej³⁷;
- stosowanie w przeszłości nielegalnych środków odurzających lub nadużywanie alkoholu w ciągu 48 tyg. przed kwalifikacją do badania;
- inne choroby (np. niektóre choroby autoimmunologiczne), które mogą zwiększać ryzyko krwawień lub zakrzepicy;
- klinicznie znacząca nadwrażliwość w wywiadzie związana z terapiami wykorzystującymi przeciwciała monoklonalne lub ze składnikami iniekcji z emicizumabem;
- rozpoznane zakażenie wirusem HIV z liczbą CD4+ < 200 komórek/ μ l;
- choroby współtowarzyszące, terapie lub nieprawidłowości wykryte w badaniach laboratoryjnych, które mogłyby zakłócać przebieg badania, lub stanowić dodatkowe ryzyko w opinii badacza;
- zaplanowana operacja podczas fazy indukującej badania;
- otrzymywanie badanego leku w celu leczenia i redukcji ryzyka krwawień spowodowanych hemofilią w ciągu pięciu okresów półtrwania od ostatniego podania leku³⁸;
- niemożność spełnienia wymogów protokołu w opinii badacza;
- ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas trwania badania.

DANE DEMOGRAFICZNE

Parametr	Grupa badana
----------	--------------

³⁶ Chorzy, u których przeprowadzono pomyślnie indukcję immunotolerancji co najmniej 5 lat przed kwalifikacją do badania i u których nie stwierdza się ponownego pojawienia się inhibitora, mogli być włączani do badania.

³⁷ Z wyjątkiem zakrzepicy związanej z cewnikiem, której leczenie przeciwzakrzepowe nie było prowadzone podczas okresu przesiewowego.

³⁸ Z wyjątkiem profilaktyki EMI w wywiadzie.

HAVEN 6 (Négrier 2023)		
Liczba chorych		72
Mężczyźni, n (%)		69 (95,8)
Wiek, mediana (Zakres) [lata]		23,5 (2;71)
Nasilenie hemofilii A	Umiarkowane	51 (70,8)
	Łagodne	21 (29,2)
Rasa	Azjatycka	3 (4,2)
	Czarna	6 (8,3)
	Biała	61 (84,7)
	Nieznana	2 (2,8)
Obecne leczenie, n (%)	Profilaktyczne*	37 (51,4)
	Epizodyczne**	35 (48,6)
Obecność inhibitora w przeszłości^^, n (%)		2 (2,8)
Krwawienia przed rozpoczęciem leczenia	Liczba krwawień w czasie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania, średnia (SD)	4,7 (13,2)
	Liczba krwawień w czasie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania, mediana (zakres)	2,0 (0; 96)
	Obliczony ABR^, mediana (IQR)	4,3 (0,0; 9,8)
	ABR oparty na modelu (95% CI)	10,1 (6,93; 14,76)
	Uczestnicy ze stawami docelowymi, n (%)	24 (33,3)
Liczba stawów docelowych, średnia (SD)		0,6 (1,2)
Liczba stawów docelowych, mediana (zakres)		0,0 (0; 8)
Przyczyna uzasadniająca stosowanie profilaktyki podana przez badacza*, n (%)	Częste krwawienia w wywiadzie	41 (56,9)
	Częste krwawienia do stawów w wywiadzie	32 (44,4)
	Ciężkie krwawienia w wywiadzie	15 (20,8)
	Zapobieganie krwawieniom pourazowym	9 (12,5)
	Inne	5 (6,9)
INTERWENCJA		
Interwencja badana:		
Dawka inicjująca: Emicizumab podawany podskórnie w dawce 3 mg/kg masy ciała/tydzień przez 4 tygodnie.		
Dawka podtrzymująca: Emicizumab podawany podskórnie w dawce 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień lub w dawce 3 mg/kg masy ciała/2 tygodnie lub w dawce 6 mg/kg masy ciała/4 tygodnie, w zależności od wyboru uczestnika.		
Jeśli wystąpiły u chorego co najmniej 2 spontaniczne i zweryfikowane przez badacza krwawienia po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej emicizumabu i w ciągu 24 tyg. badania chorzy mogli rozpocząć stosowanie dawki wynoszącej 3,0 mg/kg m. c./tydzień. Zwiększenie dawki musiało być zatwierdzone przez monitora badania.		

13.2.4. HAVEN 7

HAVEN 7 (ab. konf. Pipe 2022)		
METODYKA		
Badanie jednoramienne, wielośrodkowe, fazy III b do badania HAVEN 7		
POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≤ 12 mies.; ciężka hemofilia A bez inhibitora. 		
Dane demograficzne		
Parametr	EMI	
Liczba chorych	54	
Wiek, mediana (zakres) [mies.]	4,5 (0; 11)	
Wiek, n (%)	od ≥3 do ≤12 mies.	30 (55,6)
	< 3 mies.	24 (44,4)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	TAK	30 (55,6)*
	NIE	24 (44,4)
Czas trwania leczenia EMI, mediana (zakres) [tyg.]	42,1 (1; 60)	
Interwencja badana: EMI 3 mg/kg Q1W przez 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie 3 mg/kg Q2W (podtrzymanie) do 52. tyg. Od 53. tyg. chorzy kontynuowali ten schemat lub zmieniali na schemat 1,5 mg/kg co tydzień lub 6 mg/kg Q4W.		

*chorzy byli leczeni w minimalnym stopniu, czas stosowania leczenia wynosił ≤5 dni (stosowano czynniki krzepnięcia FVIII, osocze, krioprecypitat lub krew pełną)

13.2.5. Escobar 2023

Escobar 2023	
METODYKA	
Badanie retrospektywne, jednoramienne, otwarte	
Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)	
Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do oceny (brak możliwości oceny badań jednoramiennych obserwacyjnych);	
Sponsor: Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.;	
Liczba ośrodków: Dane dotyczące populacji zebrano za pomocą systemu APCD, który zapewnia wgląd w ok. 80% systemów opieki zdrowotnej w USA.	
Okres obserwacji: Badanie trwało od 1 stycznia 2014 r. do 31 marca 2021 roku, okres identyfikacji (okres, w którym zastosowano kryteria włączenia i wykluczenia z badania) trwał od 1 listopada 2017 r., do 30 września 2020 r.	
Analiza statystyczna: analiza opiera się na danych uzyskanych z bazy danych APCD	
Podejście do testowania hipotezy: n/d.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia:	
<ul style="list-style-type: none"> pleć męska; 	

Escobar 2023

- ≥ 1 zlecenie ambulatoryjne/apteczne na emicizumab w okresie identyfikacji chorych do włączenia do badania;
- leczenie profilaktyczne czynnikiem VIII w okresie przed przejściem na emicizumab;
- roczna dawka czynnika VIII >2340 j.m./kg³⁹, stosowana w każdym roku okresu przed zmianą leczenia na emicizumab (kryterium wykorzystania leku);
- ≥ 1 podanie czynnika VIII w każdym z 6-miesięcznych przedziałów czasowych, które należy zaliczyć jako część leczenia profilaktycznego (kryterium schematu leczenia);
- zbieranie informacji przez ≥ 6 miesięcy przed indeksowaniem⁴⁰ oraz przez ≥ 6 miesięcy po indeksowaniu;
- dozwolone stosowanie leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII o standardowym okresie półtrwania lub przedłużonym okresie półtrwania.

Kryteria wykluczenia:

- brak spełnienia kryterium wykorzystania leku, ale spełnienie kryterium schematu leczenia;
- obecność inhibitora czynnika VIII na początku badania;
- stosowanie indukcji tolerancji immunologicznej;
- ≥ 2 rozpoznania hemofilii B lub choroby von Willebranda w odstępie ≥ 30 dni w czasie trwania badania;
- nabyta hemofilia A lub inne zaburzenia krwawienia;
- profilaktyka czynnikiem VIII przez <180 dni przed przejściem na emicizumab.

DANE DEMOGRAFICZNE

Parametr	Grupa badana	
Liczba chorych	131	
Mężczyźni, n (%)	131 (100,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	25 (3; 83)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	28,9 (18,6)	
Rok indeksowania, n (%)	2017	0 (0,0)
	2018	19 (14,5)
	2019	80 (61,1)
	2020	32 (24,4)
Grupa wiekowa, n (%)	0–2 lata	0 (0,0)
	3–6 lat	11 (8,4)
	7–12 lat	21 (16,0)
	13–17 lat	13 (9,9)
	18–26 lat	22 (16,8)
	> 26 lat	64 (48,9)
Region geograficzny, n (%)	Północnowschodni	26 (19,8)
	Środkowozachodni	43 (32,8)
	Południowy	33 (25,2)

³⁹ z wyłączeniem jednostek stosowanych przez 7 dni przed rozpoznaniem krwawienia.

⁴⁰ Datę indeksowania zdefiniowano jako datę przejścia na stosowanie EMI w okresie identyfikacji chorych do włączenia do badania.

<i>Escobar 2023</i>		
	Zachodni	29 (22,1)
	Inny	0 (0,0)
Rodzaj płatnika, n (%)	Komercyjny	70 (53,4)
	Medicaid	50 (38,2)
	Medicare	11 (8,4)
	VA/inny	0 (0,0)
INTERWENCJA		
Interwencja badana:		
Przejdźcie na stosowanie emicizumabu po stosowaniu profilaktycznego leczenia koncentratem czynnika VIII.		

13.2.6. McCary 2020

Badanie McCary 2020 [McCary 2020]		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy z hemofilią A, wcześniej leczeni EMI zostali włączeni do badania i przydzieleni do grup na podstawie obecności lub braku inhibitora. Chorzy w wieku <12 lat bez inhibitora byli analizowani jako oddzielna kohorta;</p> <p>Skala NOS: ;</p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: *;</p> <p>Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: żaden chory nie został utracony z badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIB;</p> <p>Sponsor: badanie finansowane ze środków federalnych;</p> <p>Liczba ośrodków: 3 (ośrodki leczenia hemofilii: Szpital Dziecięcy w Filadelfii, Uniwersytet Virginia Commonwealth i Narodowy Szpital Dziecięcy);</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy (maj 2019 – październik 2019);</p> <p>Analiza statystyczna: Do zbadania różnicy w liczbie krwawień zastosowano test rang Wilcoxona, a do zbadania różnicy w proporcjach chorych z rocznym wskaźnikiem krwawień (ABR) = 0 przed i po rozpoczęciu leczenia EMI zastosowano test McNemara.;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia do oceny krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemofilia A; • rozpoczęcie leczenia EMI przed 15 maja 2019 r.; <p>Kryteria włączenia dotyczące postępowania okołozabiegowego i wyników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemofilia A; • leczenia EMI niezależnie od daty rozpoczęcia; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d 		
Dane demograficzne⁴¹		
Parametr	Grupa badana (chorzy bez inhibitora)	
Liczba chorych	74	
Wiek, mediana, (zakres) [lata]	8,8 (0,16 ; 55,0)	
Przedział wiekowy, n (%)	0-<2 lat	10 (13,5)
	2-<6 lat	15 (20,3)
	6-<12 lat	24 (32,4)
	12-<18 lat	17 (23,0)
	>18 lat	5 (6,8)

⁴¹ W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane jedynie dla chorych bez inhibitora (w badaniu brali również udział chorzy z inhibitorem, ale dane dla tych chorych nie są uwzględnione w analizie gdyż ta populacja nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy)

Badanie McCary 2020 [McCary 2020]		
Mężczyźni, n (%)		71 (95,9)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	48 (64,9)
	Afroamerykanie	15 (20,3)
	Azjaci	4 (5,4)
	Inna	7 (9,5)
	Hiszpanie	17 (23,0)
Obecność stawów docelowych⁴², n (%)		12 (16,2)
Czas trwania leczenia EMI, mediana, (zakres) [tygodnie]		35,4 (22,0 ; 75,0)
Wcześniejszy schemat leczenia, n (%)	Profilaktyka	64 (86,5)
Schemat leczenia EMI	EMI Q1W	14 (18,9)
	EMI Q2W	58 (78,4)
	EMI Q4W	2 (2,7)
INTERWENCJA		
<p>Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej leczenie czynnikiem VIII przed rozpoczęciem leczenia EMI; Interwencja badana: EMI 3,0 mg/kg Q1W × 4 dawki nasycające, a następnie Q1W, Q2W lub co miesiąc; Leczenie wspomagające: b/d</p>		

13.2.7. ab. konf. Wall 2023

ab. konf. Wall 2023	
METODYKA	
Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne z udziałem chorych leczonych EMI od 01.08.2019 r. do 30.09.2021. w ramach praktyki klinicznej w UK	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka hemofilia A; • brak inhibitora; • zmiana leczenia z profilaktyki czynnikiem FVIII na emicizumab w okresie 01.08.2019-30.09.2021; • dane z dziennika terapii domowej Haemtrack dla min. 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia EMI. 	
Dane demograficzne	
Parametr	EMI
Liczba chorych	401
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)</p>	

⁴² Stawy, w których dochodzi do krwawień

13.2.8. ab. konf. Hay 2022

ab. konf. Hay 2022	
METODYKA	
Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne z udziałem chorych leczonych EMI od 01.08.2019 r. do 30.03.2021. w ramach praktyki klinicznej w UK	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • ciężka hemofilia A; • brak inhibitora; • profilaktyczne leczenie czynnikiem VIII w wywiadzie; • dane z dziennika terapii domowej Haemtrack dla min. 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia EMI 	
Dane demograficzne	
Parametr	EMI
Liczba chorych	259
INTERWENCJA	
Interwencja badana: brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)	

13.2.9. ab. konf. van Der Zwet 2022

ab. konf. van Der Zwet 2022		
METODYKA		
Badanie prospektywne kohortowe, wieloośrodkowe, do którego włączano chorych w wieku <18 r.ż. przed rozpoczęciem leczenia EMI z hemofilią A bez inhibitora oraz z inhibitorem z rejestru <i>PedNet Registry</i> (NCT02979119). Dane dotyczące krwawień podczas leczenia EMI porównano z danymi przed podaniem EMI maksymalnie do 2 lat przed rozpoczęciem leczenia EMI.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wrodzona hemofilia A; • wiek <18 r.ż. w chwili rozpoczęcie leczenia EMI; • wyjściowy czynnik VIII do 25%; • dostęp do danych dotyczących leczenia podtrzymującego EMI i krwawień ocenianych przez ≥4 tygodnie; Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • współistniejące koagulopatie. 		
Dane demograficzne		
Parametr	EMI	
Liczba chorych	251	
Chorzy bez inhibitora, n (%)	159 (63,3)	
Wiek rozpoczęcia leczenia EMI	Wiek, mediana (IQR) [lata]	6,2 (2,1 ; 12,0)
	<12 lat, n (%)	190 (75,7)

<i>ab. konf. van Der Zwet 2022</i>			
	≥12 lat, n (%)		61 (24,3)
Czas trwania obserwacji, mediana (IQR) [lata]	Przed leczeniem EMI		1,51 (0,97 ; 1,82)
	W trakcie leczenia EMI		1,23 (0,74 ; 1,90)
Nasilenie hemofilii, n (%)	Ciężkie		235 (93,6)
	Umiarkowane		12 (4,8)
	Łagodne		4 (1,6)
Inhibitory w wywiadzie, n (%)	Brak inhibitorów		136 (54,2)
	Tolerancja		23 (9,2)
	Obecne w chwili rozpoczęcia leczenia EMI		92 (36,7)
Chorzy bez inhibitora (N=159)			
Terapia przed rozpoczęciem leczenia EMI, n (%)	Profilaktyka czynnikiem VIII	Ogółem	122 (80,2) [^]
		Dużymi dawkami	57 (37,5) [^]
		Małymi dawkami	65 (42,8) [^]
	Na żądanie	30 (19,7) [^]	
Chorzy z inhibitorem (N=92)			
Terapia przed rozpoczęciem leczenia EMI, n (%)	ITI		36 (39,1)
	Profilaktycznie BPA		34 (37,0)
	Na żądanie		22 (23,9)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)			

[^] 152 spośród 156 chorych bez inhibitora zgłosiło dane przed rozpoczęciem leczenia EMI

13.2.10. *ab. konf. Batt 2021*

<i>ab. konf. Batt 2021</i>
METODYKA
Badanie jednoramienne, retrospektywne obserwacyjne, do którego włączano chorych z hemofilią A bez inhibitora z bazy danych IQVIA PharMetrics (dane z lat 2015-2020).

<i>ab. konf. Batt 2021</i>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemofilia A bez inhibitora; • mężczyźni; • przyjęcie ≥ 1 dawki EMI; • profilaktyczne leczenie czynnikiem VIII przed rozpoczęciem leczenia EMI; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie środków omijających, indukcji tolerancji immunologicznej lub rytuksymabu; • wystąpienie ≥ 2 z następujących rozpoznań: choroba von Willebranda, hemofilia B, nabyta hemofilia A lub inne zaburzenia krzepnięcia. 		
Dane demograficzne		
Parametr	EMI	
Liczba chorych	121	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	25,9 (2; 63)	
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	0-2	1 (0,8)
	>2-6	7 (5,8)
	>6-12	20 (16,5)
	>12-18	20 (16,5)
	>18	73 (60,3)
Czas trwania obserwacji, średnia (SD) [lata]	Przed zmianą leczenia (czynnik VIII)	2,5 (1,5)
	Po zmianie leczenia (EMI)	1,1 (0,4)
Choroby współistniejące	Wskaźnik chorób współistniejących Charlsona, średnia (SD)	1,1 (2,5)
	Wskaźnik chorób współistniejących Charlsona, średnia (SD)	11 (9,1)
	WZW B/C, n (%)	17 (14,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)</p>		

13.2.11. *ab. konf. Cockerham 2021*

<i>ab. konf. Cockerham 2021</i>	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne obserwacyjne, przeprowadzone między listopadem 2014 r. a styczniem 2021 r., do którego włączano chorych płci męskiej z hemofilią A bez inhibitora z bazy aptecznej, obejmującej łącznie ponad 5 000 chorych na hemofilię A w Stanach Zjednoczonych.</p>	

ab. konf. Cockerham 2021				
POPULACJA				
Kryteria włączenia:				
<ul style="list-style-type: none"> • hemofilia A bez inhibitora; • mężczyźni; • dostępność danych dla 6 mies. przed odnotowaniem rozpoczęcia leczenia w bazie (pre-index) oraz danych dla 6 mies. obserwacji (post-index) lub leczenie czynnikiem VIII po 05.2015 r. 				
Dane demograficzne				
Parametr		EMI	rFVIII ⁴³	rFVIII → EMI
Liczba chorych		118	55	26
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	0-11	35 (29,7)	12 (21,8)	5 (19,2)
	12-17	32 (27,1)	8 (14,5)	11 (42,3)
	>18	51 (43,2)	35 (63,6)	10 (38,5)
Waga, średnia (SD) [kg]		61,8 (31,3)	64,0 (35,6)	47,8 (27,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		22,3 (7,2)	21,7 (8,5)	16,3 (7,1)
Nasilenie hemofilii, n (%)	Łagodne (>5% poziomu czynnika VIII)	3 (2,5)	4 (7,3)	1 (3,8)
	Umiarkowane (1-5% poziomu czynnika VIII)	14 (11,9)	5 (9,1)	8 (30,8)
	Ciężkie (<1% poziomu czynnika VIII)	101 (85,6)	46 (83,6)	17 (65,4)
Stawy docelowe, n (%)	0	90 (76,3)	38 (69,1)	20 (76,9)
	1	14 (11,9)	4 (7,3)	4 (15,4)
	2	5 (4,2)	8 (14,5)	1 (3,8)
	3	4 (3,4)	3 (5,5)	0 (0,0)
	≥4	5 (4,2)	2 (3,6)	1 (3,8)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Na żądanie	4 (3,4)	9 (16,4)	4 (15,4)
	Profilaktyczne	114 (96,6)	46 (83,6)	22 (84,6)
Rodzaj płatnika, n (%)	Komercyjny	57 (48,3)	34 (61,8)	7 (26,9)
	Pomoc medyczna	44 (37,3)	15 (27,3)	16 (61,5)
	Opieka medyczna	12 (10,2)	6 (10,9)	2 (7,7)
	Inny	5 (4,2)	0 (0,0)	1 (3,8)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: EMI Q2W w przypadku 56 chorych (47,5%) i EMI Q1W w przypadku 51 chorych (43,2%)				
Interwencja kontrolna: Leczenie przed rozpoczęciem leczenia EMI.				

⁴³ Rekombinowany czynnik VIII

13.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 76.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Blair 2019</i>	Cook: 4/5 (brak kryteriów włączenia i wykluczenia) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza Embase; Baza Medline; Baza PubMed. Przeszukano również rejestry/bazy danych i strony internetowe dotyczące badań klinicznych. Data przeszukania: 2 września 2019 r.	Celem przeglądu systematycznego jest omówienie danych farmakologicznych, dotyczących skuteczności i tolerancji stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A z lub bez inhibitorów czynnika VIII.	Skuteczność EMI podawanego podskórnie w profilaktyce krwawień oceniano w kilku otwartych, wielośrodkowych badaniach III fazy, w których udział wzięli dorośli mężczyźni i młodzież: <i>HAVEN 1</i> , <i>HAVEN 3</i> , <i>HAVEN 4</i> , <i>STASEY</i> lub dzieci: <i>HAVEN 2</i> , <i>HOHOEMI</i> , z hemofilią A z lub bez inhibitorów czynnika VIII. Profilaktyka EMI istotnie zmniejszyła roczny wskaźnik krwawień w okresie ≥ 24 tygodni w porównaniu z brakiem profilaktyki u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A bez inhibitorów FVIII. Wyniki były zasadniczo spójne we wszystkich podgrupach, niezależnie od wieku, rasy, częstości krwawień w czasie 24 tygodni przed włączeniem do badania i obecności docelowych stawów. Analiza zbiorcza czterech badań: <i>HAVEN 1</i> , <i>HAVEN 2</i> , <i>HAVEN 3</i> , <i>HAVEN 4</i> wykazała ogólnie dobrą tolerancję EMI stosowanego w profilaktyce epizodów krwawień u chorych z hemofilią A.
<i>Reyes 2019</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA	Baza Embase; Baza Medline;	Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności profilaktyki emicizumabem z profilaktyką	Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 4 badania:

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość	Baza Cochrane Data przeszukania: maj 2018 r.	czynnikami VIII u chorych z hemofilią A bez inhibitorów przy użyciu dwóch podejść: metaanaliz sieciowych (NMA) i dodatkowych analiz podgrup z badania <i>HAVEN 3</i> .	<ul style="list-style-type: none"> 1 badanie RCT dla profilaktyki emicizumabem: <i>HAVE 3</i>; 3 badania RCT dla profilaktyki czynnikami VIII: <i>A-LONG</i>, <i>LEOPOLD 2</i>, <i>SPINART</i>. <p>Dowody wykazały, że wskaźnik wszystkich krwawień leczonych był niższy w przypadku profilaktyki EMI w porównaniu z profilaktyką FVIII (RR = 0,36; 95% CrI 0,13 ; 0,95)]. Zbieżne wyniki zaobserwowano w analizach wrażliwości. Dodatkowe analizy w podgrupach w badaniu <i>HAVEN 3</i> również wykazały niższy wskaźnik krwawień leczonych w przypadku profilaktyki EMI w porównaniu z profilaktyką FVIII (RR = 0,38; 95% CI 0,186 ; 0,790] i RR = 0,472; 95% CI 0,258 ; 0,866 w dwóch podgrupach wg definicji poniżej).</p> <p>Podgrupy w badaniu <i>HAVEN 3</i> obejmowały chorych przyjmujących FVIII według wytycznych WFH oraz chorych, przyjmujących FVIII według europejskich kryteriów dawkowania.</p> <p><u>Wyniki z NMA i dodatkowych analiz podgrup w badaniu <i>HAVEN 3</i> potwierdzają wyższość profilaktyki EMI nad profilaktyką FVIII u chorych z hemofilią A bez inhibitorów.</u></p>
<i>Rodriguez-Merchan 2019</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: umiarkowana	Baza PubMed (Medline); Baza Cochrane. W stosownych przypadkach brano pod uwagę abstrakty konferencyjne i inne źródła dowodów, jeśli informacje nie	Celem przeglądu systematycznego był przegląd rozwoju i potencjalnej roli emicizumabu w leczeniu chorych z hemofilią A z inhibitorami i bez nich.	Do przeglądu systematycznego włączono 37 badań. Wykazano, że podskórne wstrzykiwanie EMI raz w tygodniu w trzech dawkach jest skuteczne jako profilaktyka zapobiegająca krwawieniom u większości chorych z hemofilią

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>wynikały jednoznacznie z włączonej literatury. Data przeszukania: 15 października 2018.</p>		<p>A z inhibitorami czynnika VIII. Podobnie zapobieganie krwawieniom obserwowano również u ponad 2/3 chorych bez inhibitorów czynnika VIII. U 2 chorych rozwinęły się zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, a u 3 chorych mikroangiopatia zakrzepowa. Te powikłania zakrzepowe występowały w połączeniu z czynnikami omijającymi FVIII. Należy podkreślić, że producent zaleca nie łączenie emicizumabu z czynnikami omijającymi. U chorych, którzy nie stosowali ww. leków łącznie nie obserwowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Mediana rocznego wskaźnika krwawień leczonych uległa redukcji po zastosowaniu EMI zarówno u chorych z i bez inhibitora FVIII.</p> <p>Główną zaletą EMI jest podskórne podawanie i skuteczność niezależnie od obecności inhibitorów.</p>

13.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 77.

Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Domena*		Blair 2019	Reyes 2019	Rodriguez-Merchan 2019
(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)				
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	NIE
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	TAK	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	TAK	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	TAK	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	n/d	NIE	n/d

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		<i>Blair 2019</i>	<i>Reyes 2019</i>	<i>Rodriguez-Merchan 2019</i>
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Umiarkowana	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczone podkreśleniem

13.5. Wyniki skuteczności w podgrupach z badania *HAVEN 3*

13.5.1. Roczny wskaźnik krwawień

Tabela 78C

Roczny wskaźnik krwawień: grupa A vs B

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		RR (95% CI)	IS
					Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Wskaźnik krwawień 24 tyg. przed rozpoczęciem badania	≥9	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	1,9 (b/d)	27	49,7 (b/d)	14	0,04 (0,018; 0,082)	TAK
			<9		1,1 (b/d)	9	26,7 (b/d)	4	0,04 (0,013; 0,141)	TAK
		Wiek	≥18. r.ż.		1,7 (b/d)	36	45,9 (b/d)	17	0,04 (0,019; 0,074)	TAK
			<18. r.ż.		n/o	0	n/o	1	n/o	b/d
			<65. r.ż.		1,5 (b/d)	34	44,6 (b/d)	18	0,03 (0,018; 0,066)	TAK
			≥65. r.ż.		n/o	2	n/o	0	n/o	b/d
		Rasa	Biała		1,8 (b/d)	24	44,6 (b/d)	11	0,04 (0,020; 0,081)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		RR (95% CI)	IS	
				Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N			
				Azjatycka	2,3 (b/d)	6	55,1 (b/d)	4	0,04 (0,007; 0,237)	TAK
				Czarna lub Afroamerykanie	n/o	3	n/o	3	n/o	b/d
				Inna	n/o	3	n/o	0	n/o	b/d
		Osłabione stawy		Tak	1,8 (b/d)	34	46,1 (b/d)	15	0,04 (0,019; 0,083)	TAK
				Brak	n/o	2	n/o	3	n/o	b/d

Tabela 79.
Roczny wskaźnik krwawień grupa B vs C

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		RR* (95% CI)	IS
					Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Wskaźnik krwawień 24 tyg. przed rozpoczęciem badania	≥9	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	1,6 (b/d)	30	49,7 (b/d)	14	0,03 (0,015; 0,069)	TAK
			<9		1,3 (b/d)	5	26,7 (b/d)	4	0,05 (0,012; 0,196)	TAK
		Wiek	≥18. r.ż.		1,5 (b/d)	35	45,9 (b/d)	17	0,03 (0,017; 0,068)	TAK
			<18. r.ż.		n/o	0	n/o	1	n/o	b/d
			<65. r.ż.		1,6 (b/d)	34	44,6 (b/d)	18	0,04 (0,019; 0,069)	TAK
			≥65. r.ż.		n/o	1	n/o	0	n/o	b/d
		Rasa	Biała		0,8 (b/d)	20	44,6 (b/d)	11	0,02 (0,008; 0,043)	TAK
			Azjatycka		3,5 (b/d)	10	55,1 (b/d)	4	0,06 (0,014; 0,305)	TAK
			Czarna lub Afroamerykanie		n/o	1	n/o	3	n/o	b/d
			Inna		n/o	4	n/o	0	n/o	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		RR* (95% CI)	IS
					Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
		Osłabione stawy	Tak		1,7	27	46,1 (b/d)	15	0,04 (0,017; 0,081)	TAK
			Brak		n/o	8	n/o	3	n/o	b/d

*dane przedstawione przez autorów publikacji

13.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 80.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 81.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



14. Spis tabel

Tabela 1. Populacja pediatryczna – ciężka Hemofilia A niepowikłana inhibitorem, oszacowanie na podstawie ankiet.....	18
Tabela 2. Populacja pediatryczna – ciężka Hemofilia A niepowikłana inhibitorem, oszacowanie na podstawie ankiet dla indywidualnych ośrodków	19
Tabela 3. Populacja pediatryczna – ciężka Hemofilia A niepowikłana inhibitorem, oszacowanie na podstawie ankiet.....	23
Tabela 4. Populacja dorosłych chorych – ciężka Hemofilia A niepowikłana inhibitorem.....	23
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra®	25
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	27
Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	36
Tabela 8. Roczny wskaźnik krwawień	45
Tabela 9. Roczny wskaźnik krwawień	47
Tabela 10. Roczny wskaźnik krwawień	49
Tabela 11. Roczny wskaźnik krwawień	50
Tabela 12. Częstość występowania krwawień	52
Tabela 13. Częstość występowania krwawień	55
Tabela 14. Częstość występowania krwawień	58
Tabela 15. Częstość występowania krwawień	59
Tabela 16. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych	60
Tabela 17. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C).....	62
Tabela 18. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C).....	62

Tabela 19. Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C)	65
Tabela 20. Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C).....	66
Tabela 21. Średnia zmiana wyniku wg Haem-A-QoL na podstawie zbiorczej analizy z badań <i>HAVEN 3-4</i>	67
Tabela 22. Średni wynik kwestionariusz Haem-A-QoL.....	68
Tabela 23. Wyniki analizy zbiorczej z badań <i>HAVEN 3</i> i <i>HAVEN 4</i> dotyczące oceny jakości życia wg Haem-A-QoL na podstawie publikacji <i>Skinner 2021</i>	69
Tabela 24. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C)	71
Tabela 25. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C)	71
Tabela 26. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref	73
Tabela 27. Ocena satysfakcji z leczenia wg <i>SQ-ISHI</i>	75
Tabela 28. Częstość występowania braku opuszczonych dni w pracy (porównanie grupa A vs C).....	78
Tabela 29. Częstość występowania braku opuszczonych dni w pracy (porównanie grupa B vs C).....	78
Tabela 30. Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa A vs C)	80
Tabela 31. Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa B vs C)	80
Tabela 32. Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa A vs C).....	82
Tabela 33. Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa B vs C).....	82
Tabela 34. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania <i>McCary 2021</i>	92
Tabela 36. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania <i>McCary 2021</i> w populacji młodszej	94

Tabela 37. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hay 2022</i>	97
Tabela 38. Ocena skuteczności emicizumabu u chorych z krwawieniami do stawów wg kryteriów ISTH na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hay 2022</i>	97
Tabela 39. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Batt 2021</i>	99
Tabela 40. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Cockerham 2021</i>	100
Tabela 41. Częstość występowania zgonu u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki	103
Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosownym leczeniem (w tym ciężkich) u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki	105
Tabela 43. Częstość powstania nowych inhibitorów czynnika FVIII u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki	110
Tabela 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i zdarzeń niepożądanych (porównanie grupa A vs grupa C).....	112
Tabela 45. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i zdarzeń niepożądanych (porównanie grupa B vs grupa C).....	113
Tabela 46. Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dla leku Hemlibra®	121
Tabela 47. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących lek Hemlibra®	124
Tabela 48. Liczba wydanych rocznie jednostek/ miligramów leków Feiba® i Novoseven® podawanych chorym w latach 2019-2021 oraz koszty ich zużycia (perspektywa płatnika publicznego)	127



Tabela 50. Liczebność populacji docelowej	133
Tabela 51. Zużycie emicizumabu w poszczególnych grupach chorych, w kolejnych latach leczenia	133
	
	
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – badania pierwotne	150
Tabela 54. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	151
Tabela 55. Powody wykluczenia publikacji	154
Tabela 56C Roczny wskaźnik krwawień: grupa A vs B.....	187
Tabela 57. Roczny wskaźnik krwawień grupa B vs C.....	189
Tabela 58. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	191
Tabela 59. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	191

15. Spis rysunków

Rysunek 2. Schemat przydziału chorych do grup w badaniu <i>HAVEN 3</i>	33
Rysunek 3. Zmiana wyniku wg SQ-ISHI	76
Rysunek 4. Koszty ponoszone na koncentrat aPCC w latach 2019-2021 oraz planowany budżet na wskazany produkt na lata 2019-2023	128
Rysunek 5. Koszty ponoszone na koncentrat VIIa w latach 2019-2021 oraz planowany budżet na wskazany produkt na lata 2019-2023	129
Rysunek 6. Koszty ponoszone na koncentrat aPCC oraz VIIa w latach 2019-2021 oraz planowany budżet na wskazany produkt na lata 2019-2023	129
Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	153

16. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Źródła włączone w ramach przeglądu systematycznego dla emicizumabu do oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii	
<i>Mahlangu 2018</i>	Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, i in. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Aug 30;379(9):811-822.
<i>Callaghan 2021</i>	Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, i in. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. <i>Blood.</i> 2021 Apr 22;137(16):2231-2242.
<i>Skinner 2021</i>	Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, i in. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. <i>Haemophilia.</i> 2021 Sep;27(5):854-865.
<i>EMA 2019</i>	EMA, <i>Assessment report Hemlibra. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002</i> , 2019, 1-180
<i>McCary 2020</i>	McCary I, Guelcher C, Kuhn J, i in. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. <i>Haemophilia.</i> 2020 Jul;26(4):631-636.
<i>ab. konf. Wall 2023</i>	Wall C, Xiang H, Palmer B i in, Emicizumab prophylaxis in people with severe haemophilia A without inhibitors: outcomes from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, https://abstracts.isth.org/abstract/emicizumab-prophylaxis-in-people-with-severe-haemophilia-a-without-inhibitors-outcomes-from-the-uk-haemophilia-centre-doctors-organisation/ . Accessed March 1, 2023 [data dostępu: 02.03.2023 r.
<i>ab. konf. Hay 2022</i>	Hay CRM, Wall C, Xiang H i in. Emicizumab prophylaxis in severe hemophilia A without inhibitors: outcome and indications from the UK hemophilia centre doctors' organisation. <i>Haemophilia.</i> 2022;28 PO054: s50-51
<i>ab. konf. Van Der Zwet 2022</i>	Van Der Zwet K, de Kovel M, Motwani J i in. The Emicizumab Switch: Real-World Data of 251 Pediatric Patients from the Pednet Registry. Program: Oral and Poster Abstracts Session: 322. Disorders of Coagulation or Fibrinolysis: Clinical and Epidemiological: Poster III
<i>ab. konf. Pipe 2022</i>	Pipe Steven W., Collins P, Dhalluin C, 187 Emicizumab Prophylaxis for the Treatment of Infants with Severe Hemophilia A without Factor VIII Inhibitors: Results from the Interim Analysis of the HAVEN 7 Study
<i>ab. konf. Batt 2021</i>	Batt K, Shultz B, Caicedo J i in. A Real-World Study of Pre-Post Annualized Bleed Rates and All Cause Costs Among Non-Inhibitor Patients with Hemophilia a Switching from FVIII Prophylaxis to Emicizumab. <i>Blood</i> (2021) 138 (Supplement 1): 3028.
<i>ab. konf. Cockerham 2021</i>	Cockerham A, Wilson A, Frick A, Dasmahaptra P. A Retrospective Observational Descriptive Study on the Effectiveness and Usage of Emicizumab and Antihemophilic Factor (recombinant), Fc Fusion Protein in Patients with Hemophilia A in the US. <i>Blood</i> (2021) 138 (Supplement 1): 3031.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ChPL Hemlibra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hemlibra®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 20.02.2023 r.)
Négrier 2023	Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Bernardi RJ, Jiménez-Yuste V, Beckermann BM, Schmitt C, Ventriglia G, Windyga J, d'Oiron R, Moorehead P, Koparkar S, Teodoro V, Shapiro AD, Oldenburg J, Hermans C. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. <i>Lancet Haematol.</i> 2023 Mar;10(3):e168-e177.
Escobar 2023	Escobar M, Bullano M, Mokdad AG, Caicedo J, Schultz BG, Fan Q, Verma S. A real-world evidence analysis of the impact of switching from factor VIII to emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors. <i>Expert Rev Hematol.</i> 2023 Apr 28:1-8
Blair 2019	Blair H.A., Emicizumab: A Review in Haemophilia A, <i>Drugs</i> 2019, 79(15):1697-1707
Reyes 2019	Reyes A, Révil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmüller S, Flacke JP, Zortel M, Paz-Priel I, Asikanius E, Hampton R, Mahajan A, Schmidt E, Edwards SC. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2019 Dec;35(12):2079-2087.
Rodriguez-Merchan 2019	Rodriguez-Merchan E.C., Valentino L.A., Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal, <i>Haemophilia</i> 2019, 25(1):11-20
ADRReports 2023	ADRReports, http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html (data dostępu: 20.02.2023 r.)
Źródła do metodyki	
Brown 2020	Brown L.J., La H. A., Brunner M., Snoke M., Kerr A., <i>The societal burden of haemophilia A. II - The cost of moderate and severe haemophilia A in Australia</i> , <i>Haemophilia.</i> 2020; 26(Suppl. 5):11-20
Windyga 2016	Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2016, 47: 86-114
EMA 2018	EMA, Assessment report Hemlibra, 25 January 2018, 1-126
Szczeklik 2019	Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne 2019</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2019
Mannucci 2013	Mannucci PM, Franchini M., Is haemophilia B less severe than haemophilia A?, <i>Haemophilia.</i> 2013 Jul; 19 (4): 499-502
Mahlangu 2018	Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I. i in., Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Aug 30; 379 (9): 811-822
Shima 2018	Shima M., Nogami K., Nagami S. i in., Every 2 weeks or every 4 weeks subcutaneous injection of emicizumab in pediatric patients with severe hemophilia A without inhibitors: A multi-center, open-label study in Japan (hohoemi study)., <i>Blood. Conference: 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2018. United States.</i> 132 (Suppl. 1) (no pagination), 2018

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Dane z ośrodków leczenia hemofilii</i>	Dane uzyskane z ośrodków leczenia hemofilii w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia emicizumabem i liczebności populacji docelowej
<i>Dane NCK</i>	Dane uzyskane z Narodowego Centrum Krwi
<i>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023</i>	<i>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023</i> ; https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023
<i>O'Hara 2017</i>	O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2017;12(1):106.