



IGNORANTIA NOCET

Hemlibra[®] (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 26.10.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko 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.....	14
2. Metodyka	15
3. Przegląd systematyczny	17
3.1. Źródła danych	17
3.2. Selekcja odnalezionych badań	18
3.3. Ocena jakości badań	18
3.4. Strategia wyszukiwania	18
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	19
3.6. Badania włączone	22
3.6.1. Opracowania wtórne	26
3.6.2. Badania pierwotne.....	26
3.6.3. Ocena jakości informacji.....	41
4. Ekstrakcja danych.....	43
5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	45
6. Ocena skuteczności emicizumabu	49
6.1. <i>HAVEN 3</i>	49
6.1.1. Roczny wskaźnik krwawień	50
6.1.2. Występowanie krwawień.....	58
6.1.3. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych	68
6.1.4. Jakość życia	68

6.1.5. Zadowolenie z leczenia	81
6.1.6. Hospitalizacja	86
6.1.7. Zabiegi chirurgiczne	88
6.2. <i>HAVEN 6</i>	90
6.2.1. Roczny wskaźnik krwawień	90
6.2.2. Jakość życia	90
6.2.3. Zadowolenie z leczenia	91
6.3. <i>HAVEN 7</i>	92
6.4. <i>Escobar 2023</i>	94
6.4.1. Krwawienia	94
6.5. <i>McCary 2020</i>	98
6.6. <i>ab. konf. Hay 2022</i>	101
6.7. <i>ab. konf. van Der Zwet 2022</i>	103
7. Ocena bezpieczeństwa emicizumabu	104
7.1. <i>HAVEN 3</i>	104
7.1.1. Emicizumab podawany w ramach profilaktyki	105
7.1.2. Grupa A i B vs C	115
7.1.3. Grupa A, B, C, D – wyniki zbiorcze	118
7.2. <i>HAVEN 6</i>	118
7.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	118
7.2.2. Zdarzenia niepożądane	119
7.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	120
7.3. <i>HAVEN 7</i>	121

8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	123
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	124
9.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie <i>ChPL Hemlibra</i> ®	124
9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	124
9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/ działań niepożądanych	127
9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych	128
9.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA	130
9.3. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa	130
9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC 131	
10. Ograniczenia	135
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	136
11.1. Wyniki badań <i>HAVEN</i> prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu.....	136
11.2. Wyniki badań obserwacyjnych.....	138
12. Dyskusja	141
13. Załączniki	146
13.1. Wyniki skuteczności w podgrupach z badania <i>HAVEN 3</i>	146
13.2. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne	150
13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	151
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	152
13.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	153
13.5.1. <i>HAVEN 3</i>	153
13.5.2. <i>HAVEN 4</i>	158

13.5.3. <i>HAVEN 6</i>	160
13.5.4. <i>HAVEN 7</i>	163
13.5.5. <i>Escobar 2023</i>	164
13.5.6. <i>McCary 2020</i>	167
13.5.7. <i>ab. konf. Hay 2022</i>	168
13.5.8. <i>ab. konf. van Der Zwet 2022</i>	169
14. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	171
15. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	175
16. Skale oceny jakości badań	177
17. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	180
18. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	181
19. Spis tabel	183
20. Spis rysunków	188
21. Bibliografia	189
21.1. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	189
21.2. Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA	201
21.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	203

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1R	Badanie jednoramienne
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ABR	ang. <i>annual bleeding rate</i> – roczny wskaźnik krwawień
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AJBR	ang. <i>annual joint-bleed rate</i> – roczny wskaźnik krwawień do stawów
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
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
ASBR	roczny wskaźnik krwawień spontanicznych
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
ASJBR	roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATBR	roczny wskaźnik krwawień urazowych
ATJBR	roczny wskaźnik krwawień urazowych do stawów
b/d	Brak danych
BL	ang. <i>baseline</i> – wartość początkowa
BPA	ang. <i>by-passing agents</i> – czynniki omijające inhibitor
CATCH	ang. <i>Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia questionnaire</i> – kwestionariusz oceniający wyzwania związane z hemofilią
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
EAHAD	ang. <i>European Association for Haemophilia and Allied Disorders</i> – Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Pokrewnych
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

Skrót	Rozwinięcie
FDA	ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FVIII	ang. <i>factor VIII</i> – czynnik VIII
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
Haem-A-QoL	ang. <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – Hazard względny
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
IgG	Immunoglobulina G
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IS	Istotność statystyczna
ISTH	ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITI	indukcji tolerancji immunologicznej
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
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
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
n/d	Nie dotyczy
n/o	Nie oznaczono
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	metaanaliza sieciowa

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
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
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
Q1W/Q2W/Q4W	co tydzień, co 2 tygodnie, co 4 tygodnie
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
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – Plan Zarządzania Ryzykiem
RR	ang. <i>rate ratio</i> – współczynnik częstości
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
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
USA	Stany Zjednoczone Ameryki
VAS	ang. <i>visual analog scale</i> – wizualna skala analogowa
WFH	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i> – Światowa Federacja Hemofilii
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Hemlibra® (emicizumab) stosowanego w leczeniu w profilaktyce krwawień u chorych w wieku poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

POPULACJA

Populacja docelowa obejmuje chorych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem w wieku poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:

- trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu, bądź brak możliwości założenia portu, lub
- wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub
- każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia.

Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym *Programie Lekowym*.

INTERWENCJA

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:

- 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, albo
- 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo
- 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie.

KOMPARATOR

Brak profilaktyki krwawień.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:

- roczna częstość krwawień;
- jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- hospitalizacja;
- zabiegi chirurgiczne;
- zadowolenie z leczenia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną;
- Badania jednoramienne;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe oraz materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż 2019 rok, zawierające dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

BADANIA

Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne: *Blair 2019*, *Reyes 2019* i *Rodriguez-Merchan 2019*. Wnioski autorów są zbieżne z wnioskami zaprezentowanymi w ramach niniejszej analizy. Emicizumab istotnie redukuje roczny wskaźnik krwawień w porównaniu z brakiem profilaktyki krwawień.

Badania pierwotne

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono badania fazy III prowadzone w ramach programu badawczego dla emicizumabu:

- **HAVEN 3** – badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe fazy III. Do ekstrakcji wyników wykorzystano następujące źródła danych: publikacje *Mahlangu 2018*, *Callaghan 2021*, *Kempton 2021*, *Skinner 2021*, *dokument EMA 2019* oraz *ab. konf. Mahlangu 2023*.
- **HAVEN 4** – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, 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 *Pipe 2019*, *Skinner 2021*).
- **HAVEN 6** – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, fazy III (publikacja *Négrier 2023*);
- **HAVEN 7** – badania eksperymentalnego fazy IIIb – *ab. konf. Pipe 2022*.

Należy zauważyć, że w badaniach *HAVEN 3*, *HAVEN 4* i *HAVEN 6* brali udział zarówno chorzy <18 r.ż. oraz dorośli, przy czym wyniki zostały zaprezentowane dla populacji całkowitej z badania. Pomimo, że w badaniach nie wyodrębniono wyników dla populacji pediatrycznej, zdecydowano o ich włączeniu, ponieważ pozwalają na kompleksową ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa emicizumabu. Co więcej, badanie *HAVEN 3* stanowi jedyne źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień.

Do analizy włączano również badania obserwacyjne, w których wyodrębniono wyniki dla populacji pediatrycznej, tj. *McCary 2020*, *Escobar 2023*, *ab. konf. Hay 2022*, *ab. konf. van Der Zwet 2022*.

Metodyka badania *HAVEN 3*

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 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** z badania nieinterwencyjnego NCT02476942, do której przydzielono chorych, u których uprzednio zastosowano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane w ramach profilaktyki. Dla chorych z grupy D, 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.

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną. Ww. badania obejmują populację szerszą (chorzy z ciężką hemofilią A bez inhibitora). Fakt ten nie powinien jednak 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.

SKUTECZNOŚĆ – WYNIKI

Wyniki badań *HAVEN* prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu

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.

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 z badań obserwacyjnych z udziałem populacji pediatrycznej

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 grupach wiekowych.

BEZPIECZEŃSTWO – WYNIKI

Ocena bezpieczeństwa terapii

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.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA ADRReports oraz WHO UMC.

W *ChPL Hemlibra*® wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($u \geq 1/10$ chorych) były ból głowy, ból stawów oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia emicizumabem może prowadzić do wystąpienia zdarzeń z kategorii: zaburzeń naczyniowych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń ogólnych oraz zaburzeń układu nerwowego i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Hemlibra® **oceniono jako pozytywny.**

WNIOSKI

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 [Windyga 2016, Szczeklik 2020].

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. 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.

Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne określiło, że „emicizumab diametralnie poprawia jakość życia chorych – dorosłych i najmłodszych, oraz ich rodzin. Dla młodych chorych nowa forma leczenia to szansa na bezpieczne, normalne dzieciństwo, dla dorosłych – szansa na pracę, studiowanie, normalniejsze życie. Dla rodziców i opiekunów to możliwość prowadzenia aktywnego życia, które nie sprowadza się do regularnego sprawiania bólu własnym dzieciom. Obecnie terapie dla obydwu stron są zupełną zmianą życia, bez obciążenia, również psychicznego”. W ocenie *Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne* w pełni zasadne jest szersze udostępnianie terapii produktem leczniczym Hemlibra®, ponieważ aktualnie w analizowanej populacji chorych emicizumab jest jedyną skuteczną formą terapii [AWA Hemlibra 2023].

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii chorych z ciężką hemofilią A u chorych w wieku poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku dla leku Hemlibra® (emicizumab) stosowanego w leczeniu w profilaktyce krwawień u chorych w wieku poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności

i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
-

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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.

Ponadto szukano materiałów konferencyjnych 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*), a także doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa emicizumabu 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 leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2023]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

W przypadku badań obserwacyjnych opublikowanych wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego odstąpiono od oceny jakości badania ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących jego metodyki.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do emicizumabu. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: 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. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukują 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 deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.4.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Profilaktyka krwawień u chorych <u>poniżej 18 r.ż.</u> na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII.</p> <p>Szczegółowy opis populacji docelowej zaprezentowano w ramach proponowanego <i>Programu Lekowego</i>.</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>	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.
Interwencja	<p>Zgodnie z <i>ChPL Hemlibra®</i>:</p> <p>Emicizumab podawany jest w ramach iniekcji podskórnych. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg m.c. 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 m.c. raz na tydzień, albo • 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie, albo • 6 mg/kg m.c. raz na cztery tygodnie. 	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Brak profilaktyki krwawień.	Niezgodne 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; 	Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> 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>	
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. <p>Komentarz: W przypadku badań obserwacyjnych, nie włączano badań, w których nie przedstawiono wyników dla populacji <18 r.ż. W przypadku badań eksperymentalnych, prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu, dopuszczano włączenie badań, w których nie wyodrębniono wyników dla populacji <18 r.ż.</p>	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	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.	Niezgodny z założonymi.
Podetap II – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
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.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 542 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLWMIpB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 537 publikacji i rekordów w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono **22 publikacje²**, w tym:

- badania pierwotne:
 - 6 publikacji do badania HAVEN 3 [Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, ab. konf. Mahlangu 2023, dokument EMA 2019];
 - 2 publikację do badania HAVEN 4 [Pipe 2019, Skinner 2021]³;
 - 1 publikację do badania HAVEN 6 [Négrier 2023];
 - 1 publikację do badania HAVEN 7 [ab. konf. Pipe 2022];
 - 1 publikację do badania McCary 2020 [McCary 2020];
 - 1 publikację do badania Escobar 2023 [Escobar 2023];
 - abstrakty konferencyjne dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej: 2 publikacje [ab. konf. Hay 2022, ab. konf. van Der Zwet 2022];

² niektóre publikacje stanowią źródło danych dla 2 badań (Skinner 2021) lub źródło danych dla badań pierwotnych i dodatkowego bezpieczeństwa (EMA 2019)

³ Publikacja Pipe 2019 do badania HAVEN 4 posłużyła jedynie do opisu metodyki badania, w niniejszym raporcie nie uwzględniono wyników z niniejszej publikacji

-
- 3 opracowania wtórne [*Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019*];
 - publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka – 7 publikacji [*EMA 2019⁴, ChPL Hemlibra®, FDA 2022, ADRReports 2023, WHO UMC 2023, PRAC 2018, PRAC 2018a*].

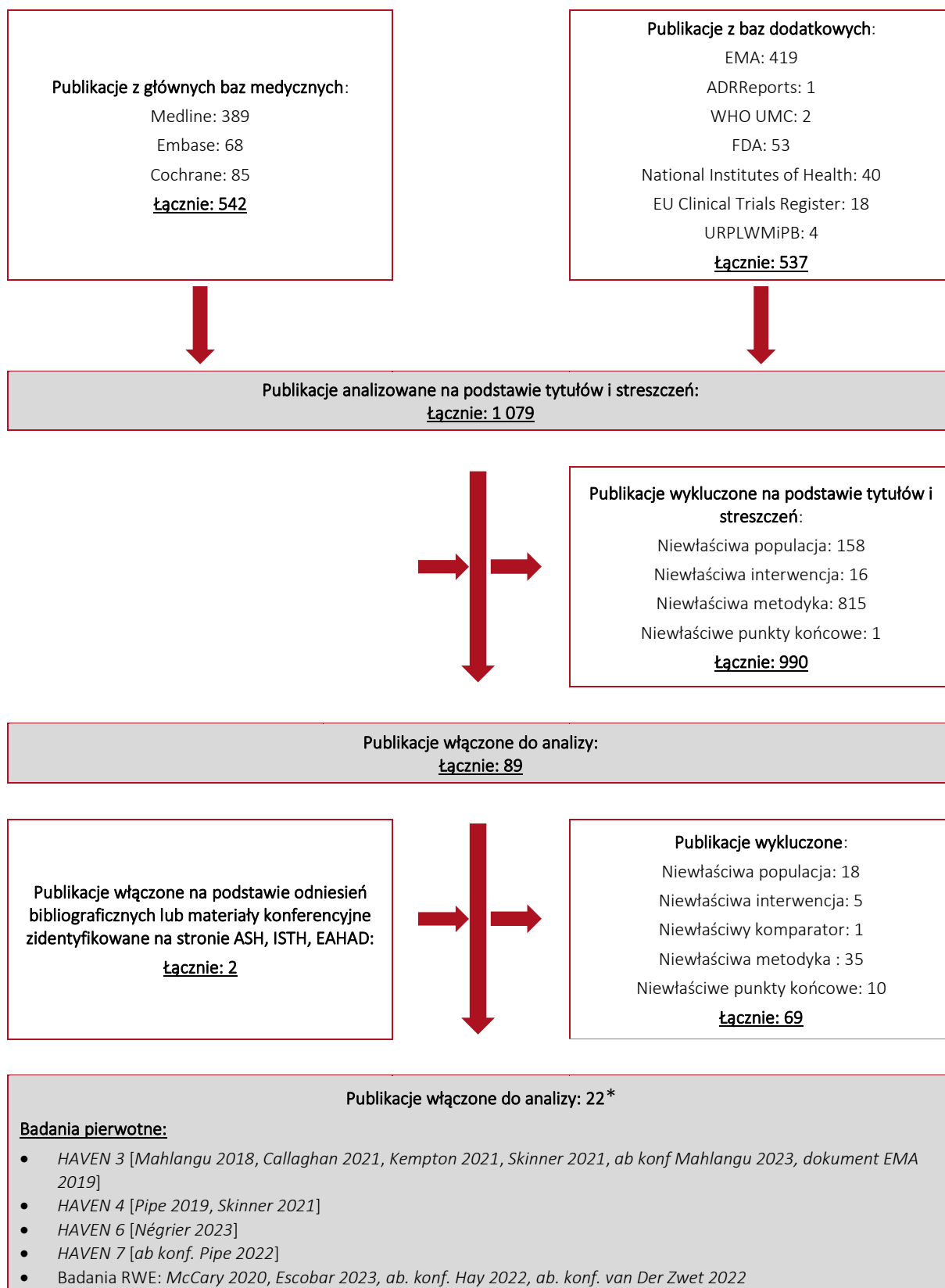
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 21.1.

⁴ publikacja *EMA 2019* posłużyła zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka

⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



Opracowania wtórne: Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019

Publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka: 7 publikacji [EMA 2019, ChPL Hemlibra®, FDA 2022, ADRReports 2023, WHO UMC 2023, PRAC 2018, PRAC 2018a].

*niektóre publikacje stanowią źródło danych dla 2 badań (Skinner 2021) lub źródło danych dla badań pierwotnych i dodatkowego bezpieczeństwa (EMA 2019)

3.6.1. Opracowania wtórne

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 3.5.

Szczegółowe wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 14 i 15.

3.6.2. Badania pierwotne

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono badania fazy III **prowadzone w ramach programu badawczego dla emicizumabu:**

- **HAVEN 3** – badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III. Do ekstrakcji wyników wykorzystano następujące źródła danych: publikacje *Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, dokument EMA 2019* oraz *ab. konf. Mahlangu 2023*.
- **HAVEN 4⁶** – 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 *Pipe 2019, Skinner 2021*).
- **HAVEN 6** – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, fazy III (publikacja *Négrier 2023*);
- **HAVEN 7** – badania eksperymentalnego fazy IIIb – *ab. konf. Pipe 2022*.

Należy zauważyć, że w badaniach *HAVEN 3, HAVEN 4 i HAVEN 6* brali udział zarówno chorzy <18 r.ż. oraz dorośli, przy czym wyniki zostały zaprezentowane dla populacji całkowitej. Pomimo, że w badaniach nie wyodrębniono wyników dla populacji pediatrycznej, zdecydowano o ich włączeniu, ponieważ pozwalają na kompleksową ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa

⁶ 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 uwzględnione 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. W publikacji *Skinner 2021* zaprezentowano długookresowe wyniki jakości życia.

emicizumabu. Co więcej, badanie HAVEN 3 stanowi jedyne źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień.

Do analizy włączano również **badania obserwacyjne, w których wyodrębniono wyniki dla populacji pediatrycznej:**

- *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. Hay 2022, ab. konf. van Der Zwet 2022.*

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Wnioskowane kryteria włączenia do leczenia emicizumabem stanowią próbę wyodrębnienia populacji chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora <18 r.ż., u których leczenie czynnikami FVIII jest utrudnione lub leczenie to cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby). Populacja docelowa obejmuje bowiem chorych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, w wieku poniżej 18 roku życia, którzy spełniają co najmniej jedno z kryteriów:

- trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub
- wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub
- każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia.

Nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną. Do analizy włączono m.in. badania z udziałem chorych z ciężką hemofilią A, w których przedstawiono wyniki łącznie dla populacji młodzieży i dorosłych oraz z udziałem populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A bez inhibitora. W przypadku części badań obserwacyjnych nie określono nasilenia choroby, jednakże badania te zostały włączone do analizy, ponieważ prezentują wyniki dla populacji pediatrycznej, w tym również wyniki z podziałem na różne grupy wiekowe.

Brak badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną 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).

Metodyka badania HAVEN 3

HAVEN 3

Badanie *HAVEN 3* to randomizowane, wieloośrodkowe, 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 comparison*).

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”, zrandomizowano⁷ (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 m.c./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 m.c./tydzień);

⁷ Chorzy w grupie D zostali przydzieleni bez randomizacji.

- C, w której chorzy nie otrzymywali profilaktyki EMI;⁸

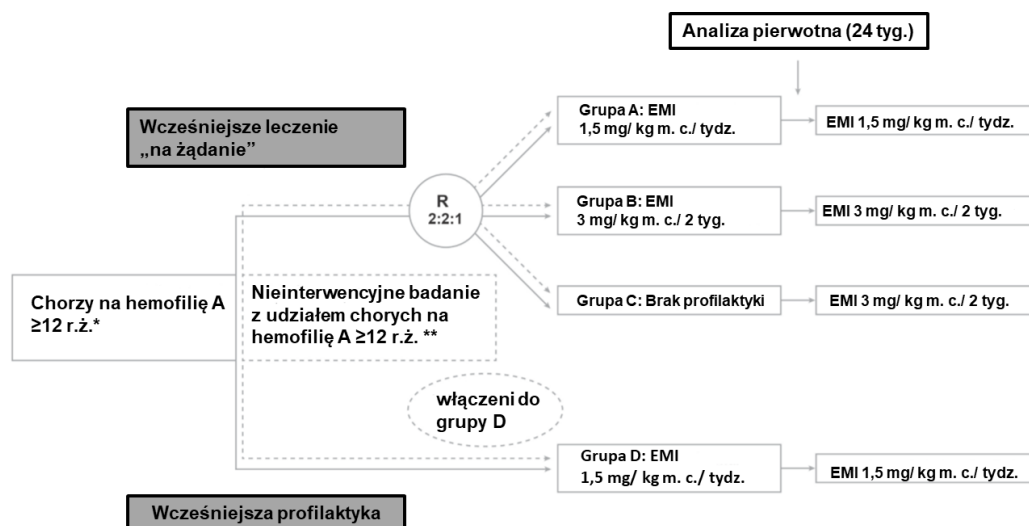
Dodatkowo w badaniu wydzielono grupę D, do której przydzielono chorych, u których uprzednio zastosowano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane w ramach profilaktyki. W grupie D chorzy w badaniu *HAVEN 3* otrzymywali EMI podawany w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/ kg m.c./ tydzień (po wcześniejszym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

Rysunek 2.

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 ≥ 2 spontaniczne istotne klinicznie krwawienia po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej EMI (ang. *loading-dose*

⁸ 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).

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.

Uwzględniając charakterystykę populacji docelowej, formalnie czynniki VII nie stanowią komparatora dla emicizumabu, jednak w celu pełnego zobrazowania wartości klinicznej EMI postanowiono uwzględnić w opracowaniu wyniki z badania *HAVEN 3* również dla takiego porównania.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w załączniku 13.5. W tabeli poniżej przedstawiono skrócone charakterystyki badań włączonych.

Tabela 2.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁹	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
<i>HAVEN 3</i>	RCT, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	Analiza pierwotna: 15.09.2017 r. Dane długookresowe ¹⁰ : 4.10.2018 r. Dane długookresowe ¹¹ : 12.05.2022 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 i u których uprzednio podawano koncentrat czynnika VIII w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie”.	Grupa A (N=36) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”. Grupa B (N= 35) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”. Grupa C (N=18) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”.	Grupa A (≥ 24 tyg. badania) EMI w ramach profilaktyki: 3 mg/kg m.c./ tydz. przez 4 tyg., a następnie 1,5 mg/ kg m.c./ tydz. Po ukończeniu ≥24 tyg. terapii EMI, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m.c./tydzień. Grupa B (≥ 24 tyg. badania) EMI w ramach profilaktyki: 3 mg/kg m.c./ tydz. przez 4 tyg., a następnie 3 mg/ kg m.c./2 tyg. Po ukończeniu ≥24 tygodni terapii EMI, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 3 mg/kg m.c./2 tygodnie.	Grupa C (≥ 24 tyg. badania) Brak profilaktyki ¹²

⁹ 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.

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

¹¹ Do analizy włączono dane długookresowe dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla badania *HAVEN 3* pochodzące z *ab konf Mahlangu 2023*

¹² 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	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁹	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
					Grupa D (N=63) – chorzy, u których uprzednio zastosowano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki.	<p>Grupa D¹³ (≥ 24 tyg. badania)</p> <p>EMI w ramach profilaktyki: 3 mg/kg m.c./ tydz. przez 4 tyg., a następnie 1,5 mg/kg m.c./ tydz.</p> <p>Po ukończeniu ≥24 tygodni terapii EMI, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m.c./tydzień.</p> <p>Leczenie wspomagające: Chorzy mogli otrzymać koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w razie potrzeby (w przypadku wystąpienia krwawienia).</p>	
<i>HAVEN 4</i>	1R, wieloośrodkowe, III fazy IID	NICE=7/8	Dane długookresowe: 11.10.2018 r. ¹⁴	Młodzież (od 12 r.ż.) i dorośli z ciężką hemofilią A bez inhibitora lub hemofilią A z inhibitorem, którzy byli wcześniej leczeni czynnikiem VIII lub środkami omijającymi.	Kohorta wstępna: N=36 Kohorta rozszerzona ¹⁵ : 41	EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m.c./ tydz. przez 4 tyg., a następnie w dawce 6 mg/ kg m.c. raz na 4 tyg.	
<i>HAVEN 6</i>	1R, wieloośrodkowe, III fazy IID	NICE=7/8	Mediana okresu OBS: 55,6 tyg.	Dzieci i dorośli 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./ tydz. przez 4 tyg., a następnie w schematach zgodnych z ChPL (uczestnik badania wybierał schemat leczenia).	

¹³ 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.

¹⁴ Do analizy wyłączono dane długookresowe dot. jakości życia, które przedstawiono zbiorczo dla badań *HAVEN 3* i *HAVEN 4*.

¹⁵ Kohortę rozszerzoną rekrutowano po tym, jak chorzy z kohorty wstępnej byli leczeni przez co najmniej 6 tygodni, uzyskując odpowiednie wyniki farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa.

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁹	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
<i>HAVEN 7</i>	1R, eksperymentalne, fazy IIIB	– ^	Czas trwania leczenia, mediana (zakres): 42,1 (1;60)	Dzieci ≤ 12 mies. z ciężką hemofilią A bez inhibitora VIII w wieku .	N=54	EMI 3 mg/kg Q1W przez 4 tyg. (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.	
<i>Escobar 2023</i>	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	NICE=7/8	1 styczeń 2014 – 31 marca 2021	Dzieci i dorośli 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.	
<i>McCary 2020</i>	Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, wielośrodkowe IIIB	Skala NOS: ; Dobór próby: ****; Porównywalność: *; Punkt końcowy: ***	Maj 2019 – październik 2019 6 mies.	Dzieci i dorośli 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./ tydz. przez 4 tyg., a następnie w schematach zgodnych z ChPL.	
<i>ab. konf. Hay 2022</i>	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	– ^	Chorzy leczeni EMI od 01.08.2019 r. do 30.03.2021 r.	Dzieci i dorośli 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	– ^	Mediana (IQR) <u>Przed leczeniem EMI:</u> 1,51 (0,97 ; 1,82) <u>Po leczeniu EMI:</u> 1,23 (0,74 ; 1,90)	Dzieci i dorośli z hemofilią A bez inhibitora VIII wcześniej leczeni czynnikami VIII w ramach profilaktyki. Większość chorych (>80%) stosowało uprzednio profilaktykę leczenia krwawień, a ok. 20% stosowało profilaktykę na żądanie. U ok. 94% chorych	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.	

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁹	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
				hemofilia miała nasilenie ciężkie.			

⁹ 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.

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.5. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 1.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach. Jeśli w badaniu nie przedstawiono definicji punktu końcowego, badanie to nie zostało uwzględnione w niniejszej tabeli.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Roczny wskaźnik krwawień	<i>HAVEN 3</i>	<p>Wskaźnik RR dla różnicy między grupami w rocznym wskaźniku krwawień stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Zdarzenie uznawano za krwawienie, jeśli podawano czynniki krzepnięcia w celu leczenia objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z krwawieniem (ból, obrzęk itp.).</p> <p>Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH.</p> <ul style="list-style-type: none"> • krwawienia rozpoczynające się od pierwszego objawu krwawienia i kończące się 72 godziny po ostatnim leczeniu krwawienia, w ramach którego wszelkie objawy krwawienia w tym samym miejscu występują w odstępie ≤72 godzin, są uważane za to samo krwawienie; • każda iniekcja w celu leczenia krwawienia, wykonana >72 godzin po poprzedniej iniekcji, uznawana jest za pierwszą iniekcję w celu leczenia nowego krwawienia w tej samej lokalizacji; • każde krwawienie w innej lokalizacji jest uważane za oddzielne krwawienie, niezależnie od czasu od ostatniej iniekcji. <p>Roczny wskaźnik krwawień obliczano wg następującego wzoru: ABR = (liczba krwawień / liczba dni w okresie skuteczności) x 365,25</p>	<p>Im niższa wartość rocznego wskaźnika krwawień tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Redukcja wskaźnika krwawień świadczy o poprawie.</p>	<p>Według ekspertów klinicznych roczny wskaźnik krwawień jest punktem istotnym klinicznym [AWA Hemlibra 2023].</p> <p>Podstawowa strategia leczenia hemofilii obejmuje profilaktykę w celu zapobiegania krwawieniom i leczenie na żądanie w przypadku ostrych epizodów krwawienia.</p> <p>Ciężka hemofilia wiąże się z częstymi spontanicznymi krwawieniami do mięśni, stawów i tkanek miękkich, które mogą prowadzić do artropatii i poważnego pogorszenia jakości życia chorego [Konkle 2020].</p>
	<i>HAVEN 6</i>	Ocena rocznego wskaźnika krwawień dla leczonych krwawień była pierwszorzędowym punktem końcowym.		
	<i>Escobar 2023</i>	W badaniu oceniano roczny wskaźnik krwawień podczas leczenia profilaktycznego. ABR obliczono jako liczbę zgłoszonych zdarzeń krwawienia podzieloną przez liczbę miesięcy w okresie obserwacji. Zdarzenia krwawienia definiowano jako te, w przypadku których chorzy odwiedzili placówkę szpitalną lub ambulatoryjną.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Średni czas obserwacji (w dniach) obliczono jako czas od daty indeksu do daty ostatniego leczenia emicizumabem.		
Występowanie krwawień	HAVEN 3	<p>Częstość występowania krwawień (leczonych i nieleczonych) była drugorzędowym punktem końcowym.</p> <p>Ocenę krwawień przeprowadzono również w podziale m.in. na krwawienia spontaniczne czy krwawienia urazowe.</p> <p>Krwawienia spontaniczne: jeśli chory odnotuje krwawienie, gdy nie ma znanego czynnika przyczyniającego się, tj. określony uraz, poprzedzająca "forsowna" aktywność lub "nadmierna" aktywność. Określenie, co stanowi "forsowną" lub "nadmierną" aktywność, zależy od uznania chorego.</p> <p>Krwawienia urazowe: jeśli chory odnotowuje krwawienie, gdy istnieje znana lub przypuszczalna przyczyna krwawienia. Na przykład, jeśli chory ćwiczył "intensywnie", a następnie wystąpiło krwawienie przy braku jakiegokolwiek oczywistego urazu, krwawienie zostałoby zarejestrowane jako krwawienie urazowe, ponieważ chociaż nie doszło do urazu, poprzedzała je "intensywna" aktywność;</p>	Im niższa częstość występowania krwawień tym skuteczniejsze leczenie.	
Ustąpienie krwawień w stawach docelowych	HAVEN 3	<p>Ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako ≤ 2 spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni (definicja 1).</p> <p>Alternatywna definicja obejmowała wyłącznie ≤ 2 spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni (definicja 2).</p> <p>Stawy docelowe definiowano jako główne stawy (np. biodrowe, łokciowe, nadgarstkowe, barkowe, kolanowe i skokowe), w których wystąpiły ≥ 3 krwawienia do tego samego stawu w czasie ostatnich 24 tygodni przed przystąpieniem do badania.</p>		
Kwestionariusz Haem-A-QoL	HAVEN 3 HAVEN 4	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	Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. Zmiana ujemna względem	Zmianę wyniku w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Haem-A-QoL mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych.	wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia.	ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną [Mahlangu 2018].
Kwestionariusz EQ-5D-5L	HAVEN 3	W badaniu <i>HAVEN 3</i> oceniano stan zdrowia chorych za pomocą wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności (ang. <i>index utility score</i>) w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L. 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).	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. Zmiana dodatnia względem wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za MCID u chorych na hemofilię A bez inhibitora.
Kwestionariusz CATCH	HAVEN 6	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).	Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. Zmiana ujemna względem wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia.	
Zadowolenie z leczenia	HAVEN 3 HAVEN 6	W badaniu <i>HAVEN 3</i> 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.	Im wyższa częstość preferowania danego leczenia wg EmiPref tym wyższa korzyść z jego stosowania. W domenach 1-11 wg SQ-ISHL zmiana ujemna oznacza poprawę, w domenach 12-15 wg SQ-ISHL zmiana	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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Ocena satysfakcji ze stosowanego leczenia w badaniu <i>HAVEN 3</i> była prowadzona w grupie D przy zastosowaniu kwestionariusza SQ-ISHI. 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. W badaniu raportowano również częstość występowania istotnej klinicznie poprawy (zmiana o ≥ 2 pkt.) w 21./25. tygodniu leczenia względem wartości początkowych wg SQ-ISHI.	dodatnia oznacza poprawę.	większe jest prawdopodobieństwo, iż chory będzie stosował leczenie zgodnie z zaleceniami. W skali SQ-ISHI jako istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o ≥ 2 pkt.
Hospitalizacja	<i>HAVEN 3</i>	W badaniu oceniano średnią liczbę dni hospitalizacji w czasie randomizowanej fazy badania.	Im niższa średnia liczba dni hospitalizacji tym wyższa skuteczność leczenia.	Hospitalizacje pediatryczne są ściślej związane z powikłaniami hemofilii lub jej leczenia, a głównymi przyczynami przyjęć są m.in. krwawienia do stawów, w związku z tym konieczność hospitalizacji wpływa na funkcjonowanie i jakość życia chorych [Day 2022].
Zabiegi chirurgiczne	<i>HAVEN 3</i>	W badaniu oceniano częstość konieczności przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych i procedur.	Im niższa częstość przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych tym wyższa skuteczność leczenia.	
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	<i>HAVEN 3</i> <i>HAVEN 6</i> <i>HAVEN 7</i>	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem:	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p style="text-align: center;">Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p style="text-align: center;">Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		

3.6.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *HAVEN 3* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 16.

W badaniu *HAVEN 3* ze względu na losowy przydział chorych do grup za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi ryzyko wynikające z selekcji określono jako niskie. Badanie było otwarte, dlatego ryzyko związane ze znajomością interwencji określono jako wysokie.

Ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych określono jako niejasne. Wynika to z faktu, że część punktów końcowych może być szczególnie narażona na stronniczość, a mianowicie subiektywne punkty końcowe (takie jak HRQoL) lub zdarzenia niepożądane. Należy jednak zauważyć, że pozostałe punkty końcowe były obiektywnymi punktami końcowymi (np. krwawienia), których dokumentacja i ocena nie zależy silnie od osób leczących lub oceniających wyniki, tak jak ma to miejsce w przypadku subiektywnych punktów końcowych.

Ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem i raportowaniem określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.


Tabela 4.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *HAVEN 3* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie <i>HAVEN 3</i>
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Chorych randomizowano do grup w stosunku 2:2:1. Czynnikiem stratyfikującym była liczba krwawień w czasie ostatnich 24 tyg. (<9 lub ≥9).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	<p>Randomizację przeprowadzono za pomocą IVRS/IWRS (ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Badanie otwarte. Chorzy i badacz nie byli zaślepieni.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu.</p>

Domena	Badanie <i>HAVEN 3</i>
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Badanie otwarte. Chorzy i badacz nie byli zaślepieni. Ze względu na znajomość interwencji ocena subiektywnych punktów końcowych (takich jak HRQoL) lub zdarzeń niepożądanych może być obciążona ryzykiem błędu systematycznego.</p> <p>Pozostałe punkty końcowe były obiektywnymi punktami końcowymi (np. krwawienia), których dokumentacja i ocena nie zależy silnie od osób leczących lub oceniających wyniki, tak jak ma to miejsce w przypadku subiektywnych punktów końcowych.</p> <p style="text-align: center;">Ocena ryzyka błędu: ryzyko niejasne</p>
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Wyniki przedstawiono dla populacji ITT tj. wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.</p> <p style="text-align: center;">Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	
Wybiórcze raportowanie	<p>Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p style="text-align: center;">Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)	
Inne źródła błędów	<p style="text-align: center;">Brak.</p> <p style="text-align: center;">Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>

4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków  według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Hemlibra®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 17);
- jako nadrzędne źródło danych dla badania *HAVEN 3* traktowano publikację pełnotekstową *Mahlangu 2018*, natomiast dokument *EMA 2019* oraz *Callaghan 2021*, *Skinner 2021*, *Kempton 2021* oraz *ab konf Mahlangu 2023* jako uzupełniające źródła danych;
- 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;
- ekstrahowano dane zagregowane dla:
 - danych długookresowych dotyczących jakości życia z badania *HAVEN 3* oraz *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 z badania *HAVEN 3* dla wszystkich grup z badania (grupa A, B, C, D) dot. oceny krwawień,
- nie odczytywano danych z wykresów;
- uwzględniając charakterystykę populacji docelowej, formalnie czynniki VII nie stanowią komparatora dla emicizumabu, jednak w celu pełnego zobrazowania wartości klinicznej EMI postanowiono uwzględnić w opracowaniu wyniki z badania *HAVEN 3* również dla takiego porównania;
- nie ekstrahowano danych dotyczących parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych;
- w przypadku danych umożliwiających samodzielne obliczenie wartości parametrów OR i RD – dokonywano takich obliczeń wykorzystując program RevMan 5.3. Parametry te opisują dane nieskorygowane i przedstawione zostały w standardowej w tabeli wynikowej;
- wartości SD obliczano samodzielnie na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji;
- w przypadku danych dychotomicznych z dokumentu *EMA 2019* dla których w badaniu nie wskazano wartości N (liczba chorych w grupie) wartość N obliczano na podstawie

dostępnych wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) oraz odsetka.

- wykaz poszczególnych punktów końcowych ekstrahowanych z poszczególnych badań i źródeł danych zaprezentowano poniżej

5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁶ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

¹⁶ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Wartości odchyień standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano

wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

6. Ocena skuteczności emicizumabu

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 nieinterwencyjnego¹⁷.

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 nieinterwencyjnym¹⁸.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

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

- roczny wskaźnik krwawień¹⁹;
- występowanie krwawień;
- ustąpienie krwawień stawowych;
- jakość życia;
- zadowolenie z leczenia;
- 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 ogółem²⁰, 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.

¹⁹ Wyniki dla porównania rocznego wskaźnika leczonych krwawień w grupie A vs C i B vs C stanowiły w badaniu *HAVEN 3* pierwszorzędowy punkt końcowy.

²⁰ 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 13.1.

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 6.
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 odcięcia 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 13.1.

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 7.
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 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 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 (*Callaghan 2021*) oraz 12.05.2022 roku (*ab. konf. Mahlangu 2023*). Uprzednio zaprezentowano dane dot. analizy pierwotnej zostały odcięte 15 września 2017 roku.

Średni roczny wskaźnik leczonych krwawień zmniejszył się z 1,8 w tygodniach 1-24 do 0,4 w tygodniach 241-264. ABR dla leczonych krwawień obliczony na podstawie ujemnej regresji dwumianowej wynosił w tygodniach 241-264:

- 1,2 dla leczonych krwawień ogółem;
- 0,7 dla krwawień do stawów;
- 0,4 dla krwawień do stawów docelowych oraz krwawień samoistnych;
- 1,8 dla wszystkich krwawień.

Redukcja rocznego wskaźnika krwawień leczonych utrzymywała się w długim horyzoncie czasowym wynoszącym ok. 5 lat.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 9.
Roczny wskaźnik krwawień

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A, B, C i D	
			Wskaźnik (95% CI)	N
Średni roczny wskaźnik leczonych krwawień				
<i>HAVEN 3</i> (<i>Callaghan 2021</i>)	1-24 tyg.	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych	1,8 (b/d)	148
	25-48. tyg.		0,9 (b/d)	144
	49.-72. tyg.		1 (b/d)	140
	73-96 tyg.		0,9 (b/d)	131
	97.-120. tyg.		0,7 (b/d)	104
	121.-144. tyg.		0,7 (b/d)	89
	145.-168. tyg.		0,8 (b/d)	48
	169.-192. tyg.		n/o (b/d)	0
<i>HAVEN 3</i> (<i>ab. konf. Mahlangu 2023</i>)	241-264 tyg.		0,4 (b/d)	152

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A,B, C i D	
			Wskaźnik (95% CI)	N
Roczny wskaźnik leczonych krwawień oparty na modelu ujemnej regresji dwumianowej				
HAVEN 3 (ab. konf. Mahlangu 2023)	241-264 tyg.	Roczny wskaźnik leczonych krwawień ogółem	1,2 (0,92; 1,56)	152
		Roczny wskaźnik dla leczonych krwawień do stawów	0,7 (0,53; 1,00)	152
		Roczny wskaźnik dla leczonych krwawień do stawów docelowych	0,4 (0,29; 0,66)	152
		Roczny wskaźnik dla leczonych krwawień samoistnych	0,4 (0,29; 0,58)	152
		Roczny wskaźnik dla wszystkich krwawień	1,8 (1,46; 2,29)	152

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 NNT²¹ tj. wynoszące 2-3, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

²¹ 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 10.
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</i> (<i>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</i> (<i>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</i> (<i>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										

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> (<i>Mahlangu 2018</i>)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	34 (94,4)	36	3 (16,7)	18	85,00 (12,85; 562,38)	0,78 (0,59; 0,97)	2 (2; 2)	TAK
	Brak krwawień		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*										
<i>HAVEN 3</i> (<i>Mahlangu 2018</i>)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	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		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 11.
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)		11,71 (3,70; 37,04)	0,60 (0,42; 0,78)	2 (2; 3)	TAK
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)		7,53 (2,10; 27,01)	0,40 (0,22; 0,58)	3 (2; 5)	TAK
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)		27,13 (5,92; 124,37)	0,66 (0,44; 0,88)	2 (2; 3)	TAK
Krwawienia do stawów, leczone czynnikiem VIII										

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				
<i>HAVEN 3</i> (<i>Mahlangu 2018</i>)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	34 (97,1)	35	3 (16,7)	18	170,00 (16,32; 1770,63)	0,80 (0,62; 0,99)	2 (2; 2)	TAK
	Brak krwawień		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*										
<i>HAVEN 3</i> (<i>Mahlangu 2018</i>)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	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		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 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 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										
<i>HAVEN 3</i> (<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 5-letnim horyzoncie czasowym u ok. 85% chorych obserwowano brak krwawień.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 13.
Częstość występowania krwawień

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A,B, C i D		
			n ^a (%)	N	
HAVEN 3 (Callaghan 2021)	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	
	HAVEN 3 (ab. konf. Mahlangu 2023)	241-264 tyg.	Brak krwawień	49 (84,5)	58

^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 których 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 14.
Ustąpienie krwawień w stawach docelowych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A,B, C i D	
			n (%)	N ^c
<i>HAVEN 3</i> (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.

^a 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

6.1.4.1. Kwestionariusz 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 fizycznego²² o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną.

6.1.4.2. 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)²³.

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.

²² 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

²³ 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 15.

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 (EMA 2019)</i>	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 (Mahlangu 2018, EMA 2019)</i>	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 16.

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*
<i>HAVEN 3</i> (Mahlangu 2018, EMA 2019)	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

6.1.4.3. Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia

Zmianę wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego²⁴ 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.

²⁴ 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 17.

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 18.

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

6.1.4.4. Kwestionariusz 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 17).

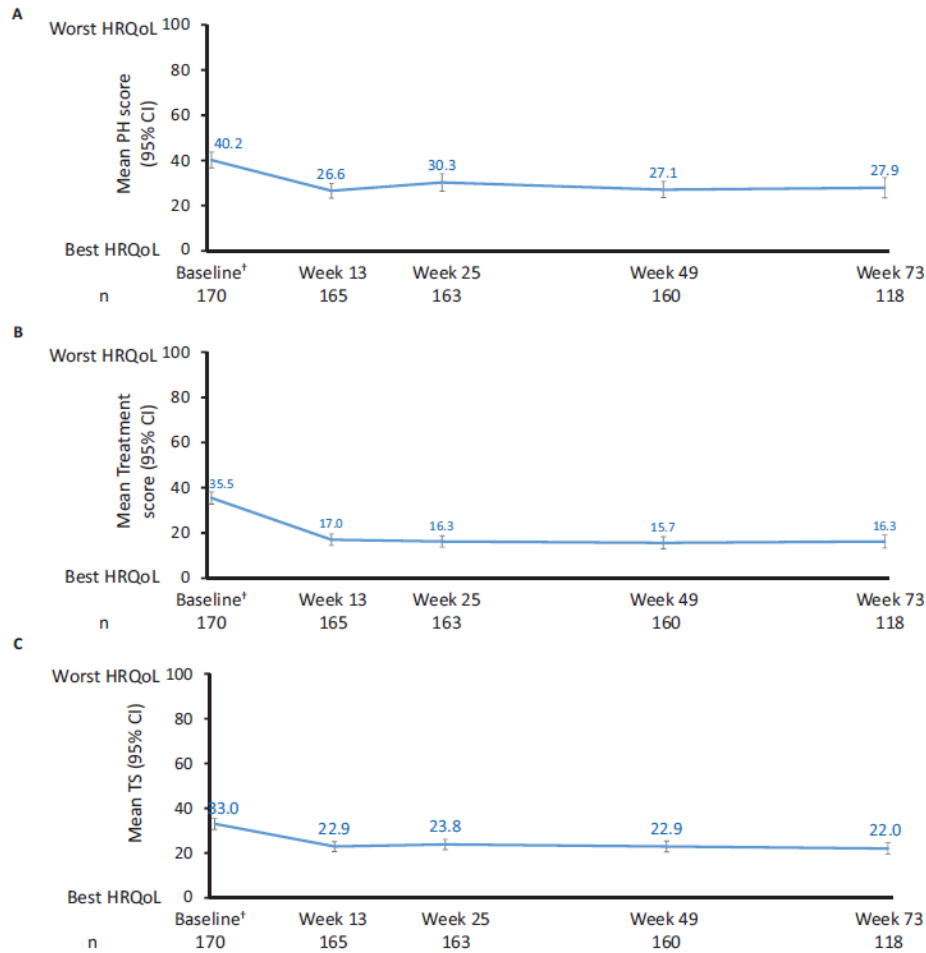
Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 19.

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 20. Średni wynik kwestionariusz Haem-A-QoL



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

Źródło: Skinner 2021

Tabela 21.

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

Podgrupa		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

6.1.4.5. Kwestionariusz 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 22.

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 23.

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

6.1.5. Zadowolenie 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.

6.1.5.1. 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 D²⁵. 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 wolało 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.

²⁵ W części ośrodków badacze nie zostali powiadomieni o osobnej ocenie w 17. tygodniu

Tabela 24.
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

6.1.5.2. Ocena w ramach kwestionariusza SQ-ISHI

6.1.5.2.1. 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 24./25 tyg. wzrosła do wartości 8,8 (95% CI: 8,4; 9,3).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 25.
Ocena satysfakcji z leczenia wg SQ-ISHI

rBadanie (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: $\Delta < 0$ oznacza poprawę				
HAVEN 3 (Kempton 2021)	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 codzienne 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, $\Delta > 0$ oznacza poprawę				
HAVEN 3 (Kempton 2021)	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.

6.1.5.2.2. 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

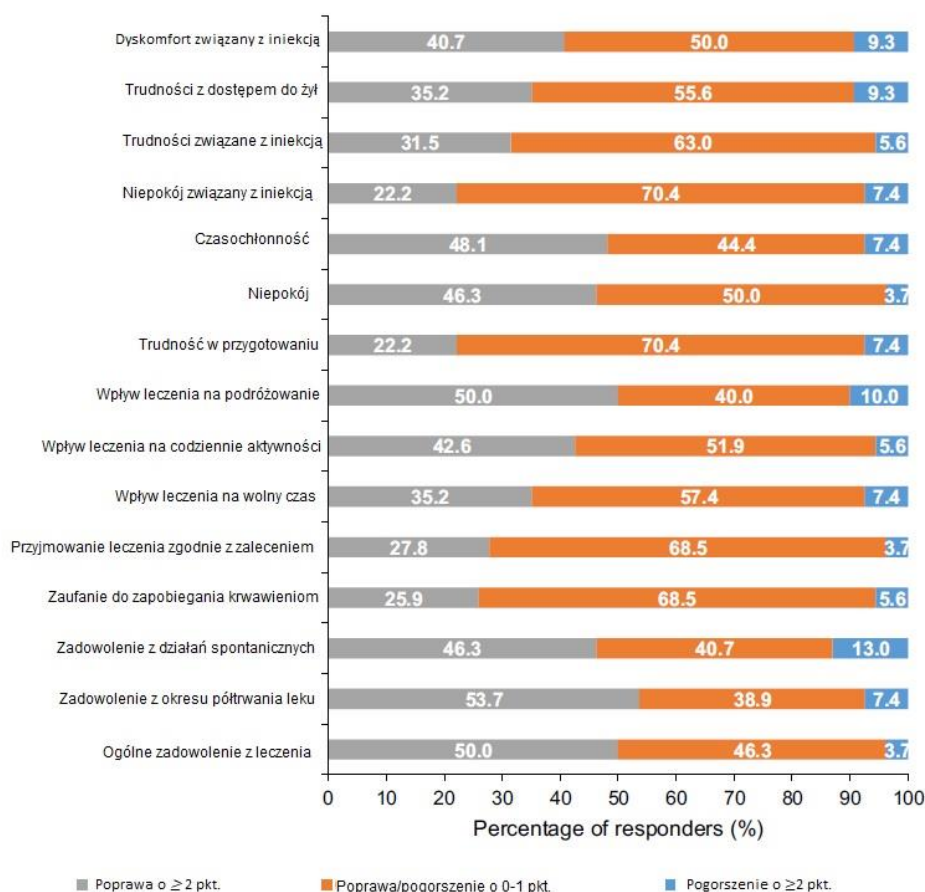
oceniających: zadowolenie z okresu półtrwania leku (54% chorych), ogólne zadowolenie z leczenia (50% chorych), wpływ leczenia na podróżowanie (50% chorych), czasochłonność leczenia (48% chorych), niepokój (46% chorych) oraz zadowolenie z działań spontanicznych (46% chorych).

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 3.
Zmiana wyniku wg SQ-ISHI



6.1.6. 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 26.
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 27.
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

6.1.7. 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 28.

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 29.

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. Roczny wskaźnik krwawień

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 30.

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</i> (Négrier 2023)	ABR (95% CI)	10,1 (6,93; 14,76)	2,3 (1,67; 3,12)	b/d

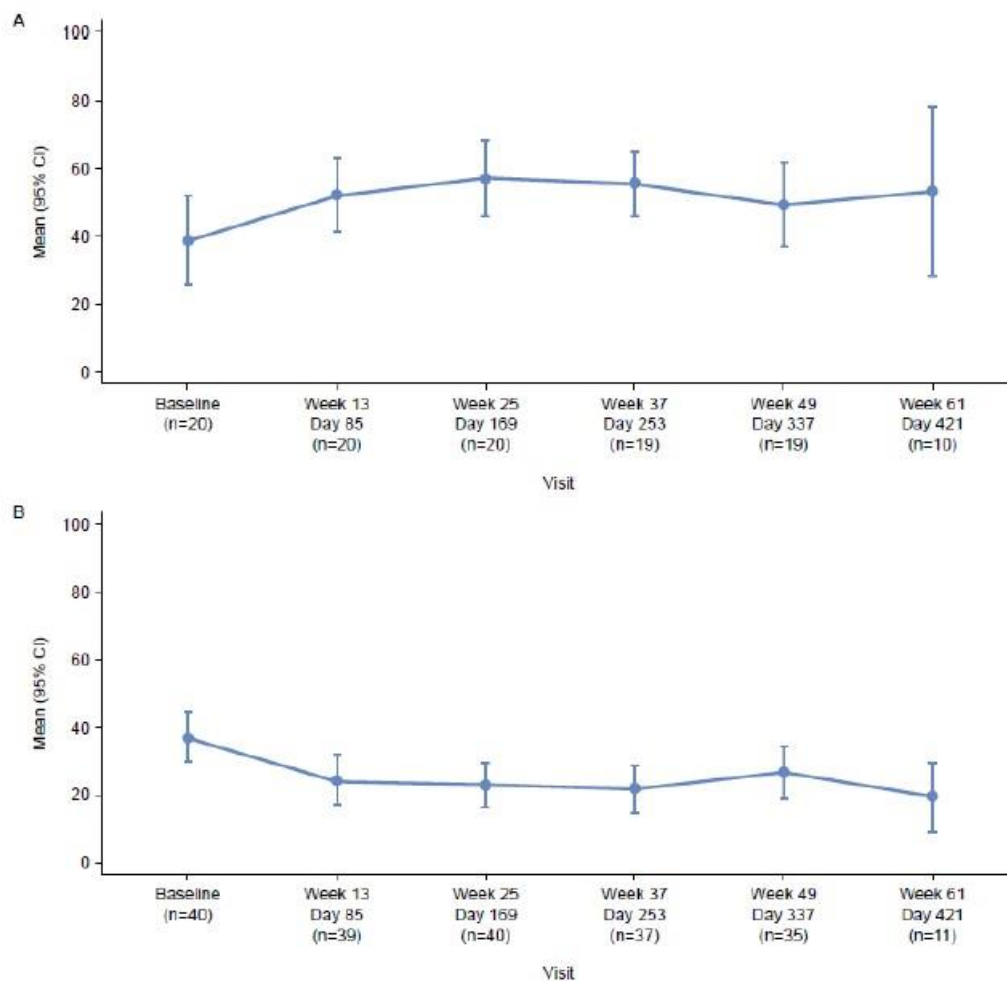
6.2.2. Jakość życia

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 4.
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.

Źródło: *Négrier 2023*

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 31.
Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref

Badanie	Punkt końcowy	EMI N=52
HAVEN 6 (Négrier 2023)	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

W abstrakcie konferencyjnym *Pipe 2022* przedstawiono wyniki badania HAVEN 7 – wieloośrodkowego, otwartego badania fazy IIIb z udziałem 54 niemowląt w wieku ≤ 12 miesięcy 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 32.
Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego *Pipe 2022*

Parametr		Przed leczeniem EMI
Liczba chorych		54
Liczba chorych z ≥ 1 krwawieniem, n (%)		31 (57,4)
Całkowita liczba krwawień		77 ²⁶
Krwawienia spontaniczne, n (%) ¹	Ogółem	5 (6,5)/N=77

²⁶ U jednego chorego raportowano 12 krwawień (wszystkie urazowe, żadne krwawienie nie było dostawowe/domięśniowe/leczone).

Parametr		Przed leczeniem EMI
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)
Całkowita liczba krwawień 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 krwawień, 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 krwawień, średnia (95% CI)	ABR dla wszystkich krwawień	1,9 (1,35; 2,68)
	ABR dla krwawień leczonych	0,4 (0,23; 0,65)
	ASBR dla krwawień leczonych	n/o
	AJBR dla krwawień leczonych	0,1 (0,01; 0,22)

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

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

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

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

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

⁵% obliczony w przeliczeniu na łączną liczbę krwawień 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 krwawień 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 krwawień w zależności od typu krwawień wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI:

- **ABR** (roczny wskaźnik wszystkich krwawień): 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 33.

Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania *Escobar 2023*

Parametr	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

Parametr		Przed leczeniem EMI N=131	Po leczeniu EMI N=131	p-value
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
	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 34.
Ocena liczby krwawień na podstawie badania *Escobar 2023*

Parametr	Przed leczeniem EMI		Po leczeniu EMI		IS
	Liczba krwawień, n	% krwawień	Liczba krwawień, n	% krwawień	<i>p-value</i>
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

Parametr	Przed leczeniem EMI		Po leczeniu EMI		IS
	Liczba krwawień, n	% krwawień	Liczba krwawień, n	% krwawień	<i>p-value</i>
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
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 2020

W badaniu *McCary 2020* 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 35.
Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania *McCary 2020*

Parametr	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI	p-value
Liczba chorych	74		-
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

Parametr	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI	p-value
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 36.

Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania *McCary 2020* w populacji młodszej

Parametr	0-<2 r.ż. (N=10)		2-<6 lat (N=15)		6-<12 lat (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 ²⁷ [%]	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)

²⁷ W okresie 6 miesięcy

6.6. *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 r. 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 37.
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 38.
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
Liczba chorych, u których zmniejszyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	24 (41,4)	18 (66,6)
<i>p-value</i> dla różnicy między grupami	p=0,02	
Liczba chorych, u których zwiększyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	20 (34,5)	2 (7,4)
<i>p-value</i> dla różnicy między grupami	p=0,02	

¹Liczba chorych obliczona na podstawie odsetka

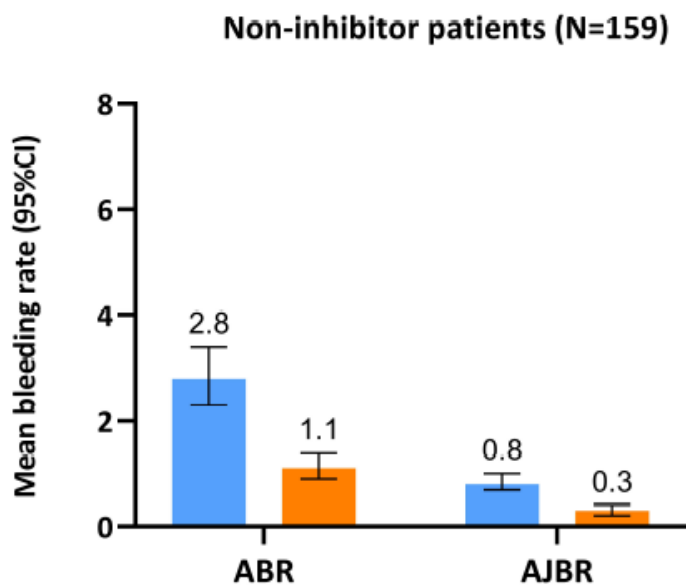
6.7. ab. konf. van Der Zwet 2022

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 ($p < 0,001$).

Rysunek 5.

Średni roczny wskaźnik występowania krwawień



Źródło: ab. konf. van Der Zwet 2022

7. Ocena bezpieczeństwa emicizumabu

7.1. 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 C²⁸;
- 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.

²⁸ dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI

7.1.1. Emicizumab podawany w ramach profilaktyki

7.1.1.1. Zgon

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

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 39.

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
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	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

7.1.1.2. 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 40.

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)#										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	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
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem^^	1 (2,8)		3 (8,6)		0 (0,0)		8 (12,7)	
HAVEN 3 (EMA 2019)	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)	

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	Zdarzenia niepożądane ogółem**	143		145		19		236	
		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:	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (11,1)	36	4 (11,4)	35	0 (0,0)	16	8 (12,7)	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
	15 września 2017 roku	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
		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										

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
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	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										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	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
<i>HAVEN 3 (EMA 2019)</i>	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zdarzenia związane z nadwrażliwością układową, reakcjami anafilaktycznymi lub anafilaktooidalnymi	0 (0,0)		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 (bezsenność 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 odjęcia 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

7.1.1.3. 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 41.

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 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
<i>HAVEN 3 (Mahangu 2018)</i>	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

7.1.2. 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 C²⁹).

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.

²⁹ dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy nie stosowali profilaktyki

Tabela 42.

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	Niemożliwe 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)		Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE

*rozluźnienie urządzenia ortopedycznego (3. stopień nasilenia)

**krwiak (3. stopień nasilenia)

Tabela 43.

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)

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u ok. 23% chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszano u ok. 38% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 98,0% chorych.

W badaniu raportowano także 2 zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Zdarzenia te uznano za niezwiązane z leczeniem emicizumabem, a u chorych, u których raportowano te zdarzenia występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 44.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI	
			n (%)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem				
<i>HAVEN 3</i> (ab. konf. Mahlangu 2023)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	241-264 tyg.	35 (23,2)	151
	Zdarzenia niepożądane ogółem		148 (98,0)	151
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		57 (37,7)**	151
	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem***		2 (1,3)	151
	Mikroangiopatia zakrzepowa		0 (0,0)	151

* N obliczone na podstawie podanych wartości n i %

** 143 zdarzeń spośród których 109 (76,2%) stanowiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia

*** Zawał mięśnia sercowego i ostry zespół wieńcowy: zdarzenia nie uznano za związane z emicizumabem. U obu chorych występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie zgłoszono żadnych zakrzepowych mikroangiopatii.

7.2. HAVEN 6

7.2.1. 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 45.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania HAVEN 6

Badanie	OBS, mediana (IQR)	Punkt końcowy	EMI	N	
HAVEN 6 (Négrier 2023)	55,6 (52,3; 61,6)	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		

7.2.2. 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 46.
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

7.2.3. 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 47.
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

Badanie	OBS, mediana (IQR)	Punkt końcowy	EMI	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>HAVEN 6 (Négrier 2023)</i>	55,6 (52,3; 61,6)	Hiperglikemia	1 (1,4)	72
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>HAVEN 6 (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 (Négrier 2023)</i>	55,6 (52,3; 61,6)	Kolka nerkowa	1 (1,4)	72
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>HAVEN 6 (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

7.3. HAVEN 7

W analizie śródkresowej (data odcięcia danych: 31.03.2022 r.) nie raportowano zgonów oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania/modyfikacji/przerwania leczenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano u ok. 15% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane związane z emicizumabem u ok. 17% chorych.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 92,6% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	OBS ³⁰	Punkt końcowy	EMI	
			n (%)	N
Zgon				
<i>HAVEN 7</i> <i>(ab. konf. Pipe 2022)</i>	DCO: 31.03.2022 r.	Zgon	0 (0,0)	54
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)				
<i>HAVEN 7</i> <i>(ab. konf. Pipe 2022)</i>	DCO: 31.03.2022 r.	SAE	8 (14,8)	54
		SAE związane z EMI	0 (0,0)	54
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania/modyfikacji/przerwania leczenia				
<i>HAVEN 7</i> <i>(ab. konf. Pipe 2022)</i>	DCO: 31.03.2022 r.	AE prowadzące do wycofania/modyfikacji/przerwania leczenia	0 (0,0)	54
Zdarzenia niepożądane związane z EMI				
<i>HAVEN 7</i> <i>(ab. konf. Pipe 2022)</i>	DCO: 31.03.2022 r.	AE związane z EMI	9 (16,7)*	54
Zdarzenia niepożądane				
<i>HAVEN 7</i> <i>(ab. konf. Pipe 2022)</i>		AE	50 (92,6)	54
		Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0 (0,0)	54
		Mikroangiopatia zakrzepowa	0 (0,0)	54

*wszystkie zdarzenia to reakcje w miejscu wstrzyknięcia

³⁰ co odpowiada analizie śródkresowej

8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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 istotna z klinicznego punktu widzenia.

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena leku Hemlibra® została wykonana na podstawie:

- *ChPL Hemlibra®* [*ChPL Hemlibra®*];
- dokumentu *FDA 2022* [*FDA 2022*];
- komunikatu PRAC [PRAC 2018, PRAC 2018a];
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2023];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2023].

9.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Hemlibra®*

9.1.1. 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. Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z wysokim ryzykiem mikroangiopatii zakrzepowej (np. mających mikroangiopatię zakrzepową w historii medycznej lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus).
- 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. Chorzy otrzymujący

leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC.

- 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 zależę od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego chorego. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Należy stosować się do wskazań dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®.
 - 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

Brak danych u dzieci w wieku <1 roku. W związku ze zmiennością dynamicznie rozwijającego się układu hemostazy u noworodków i dzieci, przy dokonywaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenia, w tym potencjalnego ryzyka zakrzepicy (np. zakrzepica związana z cewnikiem ośrodkowym żylnym), powinny być brane pod uwagę względne stężenia białek pro i antykoagulujących.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykontracepcja

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące produkt Hemlibra® powinny stosować skuteczną metodę antykontracepcji 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.

9.1.2. 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 (19,4%), ból stawów (14,2%) i głowy (14%).

Łącznie w badaniach klinicznych trzech chorych (0,7%), 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 pięciu badań klinicznych III fazy (badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 i BO39182 – HAVEN 4], badanie z udziałem osób ze wszystkich grup wiekowych [BO41423 – HAVEN 6] i badanie pediatryczne [BH29992 – HAVEN 2]), w których łącznie 444 chorych z hemofilią A otrzymało przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego Hemlibra® w ramach rutynowej profilaktyki. W badaniach uczestniczyło 307 (69,1%) osób dorosłych (w tej grupie dwie kobiety), 61 (13,7%) nastolatków (≥ 12 do < 18 lat), 71 (16,0%) dzieci (≥ 2 do < 12 lat) oraz pięcioro (1,1%) niemowląt i małych dzieci (1 miesiąc do < 2 lat). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie we wszystkich badaniach wyniosła 32 tygodnie (zakres: 0,1 do 94,3 tygodnia).

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych fazy III oraz obserwacji po wprowadzeniu do obrotu 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 nieznaną (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Tabela 49.

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 naczyńioruchowy	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 drugorzędą klasą w klasyfikacji układów i narządów w przypadku zakrzepicy zatoki jamistej

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

9.1.3. 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% (3/444) 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 (2/444) 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 m.c./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 aPCC³¹ u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra®, z których osiem (10%) polegało na podaniu średniej skumulowanej ilości >100 j./kg m.c./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 m.c.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były bardzo często zgłaszane (19,4% 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 94,9% ustąpiła bez leczenia. Najczęściej zgłaszanymi objawami był rumień w miejscu wstrzyknięcia (10,6%), ból w miejscu wstrzyknięcia (4,1%), świąd w miejscu wstrzyknięcia (2,9%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (2,7%).

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®.

³¹Przypadek 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®

Dzieci i młodzież

Badana populacja dzieci i młodzieży obejmuje łącznie 137 chorych, z których 5 (3,6%) było niemowlętami i małymi dziećmi (w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 2 lat), 71 (51,8%) stanowiły dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat), a 61 (44,5%) 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.

9.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA

Analiza dokumentu FDA z 2022 roku wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- mikroangiopatię zakrzepową;
- chorobę zakrzepowo-zatorową;
- immunogenność;
- zakłócenia wyników laboratoryjnych testów krzepnięcia [FDA 2022].

9.3. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

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

Poniżej przedstawiono informacje zawarte w komunikatach PRAC dotyczące bezpieczeństwa, które nie zostały uwzględnione w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* lub w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP).

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

- PRAC 9-12 kwiecień 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 2018];
-

- PRAC 9-12 lipca 2018 r.: informacje o protokole do badania PASS³² 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 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 2018a].

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

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

9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania emicizumabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii: zaburzeń naczyniowych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń ogólnych oraz zaburzeń układu nerwowego i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii: zaburzeń naczyniowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

³² Badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia

Poniżej zaprezentowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądanych u wszystkich chorych oraz dodatkowo zaprezentowano liczby przypadków z podziałem na różne grupy wiekowe dla wszystkich kategorii zdarzeń niepożądanych.

Tabela 50.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych emicizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych w bazie: 15.08.2023 r.)	
Zaburzenia naczyniowe	465
Zaburzenia żołądka i jelit	197
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	441
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	351
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	392
Baza WHO (data zbierania danych w bazie: 20.08.2023 r.)	
Zaburzenia układu nerwowego	305
Zaburzenia naczyniowe	1 034
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	589
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	882
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	870

Data przeszukania: 1.09.2023 r.

Tabela 51.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports u chorych leczonych emicizumabem z podziałem na grupy wiekowe

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków								
	Wiek	Nie określono	0-1 mies.	2 mies. – 2 r.ż	3 – 11 r.ż.	12 – 17 r.ż.	18-64 r.ż.	65 – 85 r.ż.	>85 r.ż.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		60	0	3	16	10	43	24	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		10	0	0	3	0	10	8	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		12	0	4	6	1	12	8	0
Zaburzenia układu immunologicznego		5	0	2	1	0	4	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne		0	0	0	1	0	1	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		7	0	1	3	2	9	3	0
Zaburzenia psychiczne		16	0	1	9	3	5	2	0
Zaburzenia układu nerwowego		60	0	5	31	16	60	17	1
Zaburzenia w obrębie oka		5	0	0	3	1	6	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika		1	0	0	0	0	2	0	0
Zaburzenia serca		11	0	1	1	3	18	11	2
Zaburzenia naczyń		193	0	15	59	37	144	26	1
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		30	0	2	15	4	27	4	2
Zaburzenia żołądka i jelit		67	0	5	29	8	65	24	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		5	0	0	0	2	5	8	0

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków							
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	26	1	6	19	5	25	3	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	162	0	11	52	36	168	21	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	19	0	0	6	9	29	2	0
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2	0	0	0	0	0	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5	0	0	0	3	5	0	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1	0	0	2	0	2	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	133	1	32	52	19	89	27	1
Badania diagnostyczne	37	1	15	13	19	56	21	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	164	0	16	55	43	97	24	1
Uwarunkowania społeczne	1	0	0	0	0	2	0	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	7	0	2	3	3	11	3	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	2	0	2	3	0	0	1	0

Data zbierania danych w bazie: 15.08.2023 r.

Data przeszukania: 1.09.2023 r.

10. Ograniczenia

- **Ograniczenia analizy:**
 - Badanie *HAVEN 3* stanowi jedyne źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień. Jednocześnie wyniki z badania *HAVEN 3* zostały zaprezentowane dla populacji całkowitej z badania. Do badania kwalifikowano młodzież od 12 r.ż od dorosłych. Ocena EMI vs brak profilaktyki krwawień została przeprowadzona w oparciu o porównanie następujących grup: grupa A (EMI 1,5 mg/kg m. c./tydz.) vs grupa C (brak profilaktyki krwawień) oraz grupa B (EMI 3 mg/kg m. c./2 tyg.) vs grupa C (brak profilaktyki krwawień). Do grupy A oraz B ostatecznie nie włączono żadnego chorego poniżej 18 r.ż., a w grupie C stanowili 5,6% chorych.
 - w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania w populacji pediatrycznej będącej przedmiotem niniejszej analizy. Analizę oparto na randomizowanych badaniach *HAVEN* z udziałem populacji szerszej niż analizowana. Do analizy włączono również badania nierandomizowane z udziałem populacji pediatrycznej, w tym m.in. jednoramienne badanie eksperymentalne *HAVEN 7* oraz badania obserwacyjne *McCary 2020*, *Escobar 2023*, *ab. konf. Hay 2022*, *ab. konf. Van Der Zwet 2022*. W populacji pediatrycznej emicizumab wykazywał wysoką skuteczność, porównywalną do tej raportowanej w populacji dorosłych chorych;
 - w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających EMI w populacji pediatrycznej, dlatego w raporcie przedstawiono wyniki przeglądów systematycznych oceniających EMI w populacji dorosłych.
 - **Ograniczenia badań:**
 - badanie *HAVEN 7* prowadzone w populacji chorych <18 r. ż. dostępne było jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, dodatkowo przedstawiono w nim wyniki dla daty odcięcia 31.03.2022 roku, co odpowiada analizie śródkresowej;
 - dwa odnalezione badania *ab konf. Hay 2022* oraz *ab konf Van Der Zwet 2022*, w których przedstawiono wyniki skuteczności leczenia emicizumabu w populacji chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora dostępne były jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.
-

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono badania fazy III prowadzone w ramach programu badawczego dla emicizumabu tj. *HAVEN 3*, *HAVEN 4*, *HAVEN 6* i *HAVEN 7*.

Należy zauważyć, że w badaniach *HAVEN 3*, *HAVEN 4* i *HAVEN 6* brali udział zarówno chorzy <18 r.ż. oraz dorośli, przy czym wyniki zostały zaprezentowane dla populacji całkowitej z badania. Pomimo, że w badaniach nie wyodrębniono wyników dla populacji pediatrycznej, zdecydowano o ich włączeniu, ponieważ pozwalają na kompleksową ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa emicizumabu. Co więcej, badanie *HAVEN 3* stanowi jedyne źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień.

Do analizy włączano również **badania obserwacyjne, w których wyodrębniono wyniki dla populacji pediatrycznej**, tj. *McCary 2020*, *Escobar 2023*, *ab. konf. Hay 2022*, *ab. konf. van Der Zwet 2022*.

11.1. Wyniki badań *HAVEN* prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu

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 NNT³³ 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.

Ocena jakości życia

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 *HAVEN 3* (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-QoL³⁴ 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.

Długookresowe dane zbiorcze z badań *HAVEN 3* i *HAVEN 4* 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.

³³ 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

³⁴ ang. *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią

Ocena bezpieczeństwa terapii

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.

11.2. Wyniki badań obserwacyjnych

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. oraz chorych ≥ 18 r.ż.

Wyniki z badań obserwacyjnych podsumowano poniżej.

Tabela 52.

Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania *Escobar 2023*

Parametr		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
0		0,25 (0,72)	0,20 (0,74)	0,5850

Parametr		Przed leczeniem EMI N=131	Po leczeniu EMI N=131	p-value
ABR w grupach wg wyniku CCI, średnia (SD)	1	0,14 (0,29)	0 (0,00)	0,1079
	2	1,01 (0,26)	0,86 (1,49)	0,8773
	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 53.

Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania *McCary 2020* w populacji młodszej

Parametr	0–<2 r.ż. (N=10)		2–<6 lat (N=15)		6–<12 lat (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 ³⁵ [%]	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)

Tabela 54.

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)

³⁵ W okresie 6 miesięcy

Parametr	Wiek <18 r.ż.		Wiek ≥18 r.ż.	
	Przed leczeniem EMI ¹	Po leczeniu EMI	Przed leczeniem EMI ¹	Po leczeniu EMI
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 55.

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
Liczba chorych, u których zmniejszyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	24 (41,4)	18 (66,6)
<i>p-value</i> dla różnicy między grupami	p=0,02	
Liczba chorych, u których zwiększyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	20 (34,5)	2 (7,4)
<i>p-value</i> dla różnicy między grupami	p=0,02	

¹Liczba chorych obliczona na podstawie odsetka

12. Dyskusja

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 [Windyga 2016, Szczeklik 2020].

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. 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.

Wnioskowane kryteria włączenia do leczenia emicizumabem stanowią próbę wyodrębnienia populacji chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora <18 r.ż., u których leczenie czynnikami FVIII jest utrudnione lub leczenie to cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby). Populacja docelowa obejmuje bowiem chorych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, w wieku poniżej 18 roku życia, którzy spełniają co najmniej jedno z kryteriów:

- trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub
- wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub
- każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia.

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.

Skuteczność i bezpieczeństwo emicizumabu w populacji chorych na hemofilię A bez inhibitora jest obecnie analizowana w ramach programu badawczego, którego podstawę stanowią następujące badania III fazy:

- ⊕ **HAVEN 3** (NCT02847637): badanie randomizowane, otwarte, w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A bez inhibitora. EMI podawano w badaniu raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie;
- ⊕ **HAVEN 4** (NCT03020160): badanie jednoramienne, otwarte w którym uczestniczyli dorośli i młodzież od 12 r.ż., chorzy na hemofilię A z inhibitorem lub bez inhibitora;
- ⊕ **HAVEN 6** (NCT04158648): badanie jednoramienne, otwarte w którym uczestniczyli dorośli i dzieci, chorzy na hemofilię bez inhibitora;
- ⊕ **HAVEN 7** (NCT04431726): badanie jednoramienne, otwarte w którym uczestniczyły dzieci w wieku $\geq 3 - \leq 12$ mies., chore na hemofilię A bez inhibitora.

Badanie *HAVEN 3* stanowi jedyne źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem tj. brakiem profilaktyki krwawień. Jednocześnie wyniki z badania *HAVEN 3* zostały zaprezentowane dla populacji całkowitej z badania. Do badania kwalifikowano młodzież od 12 r.ż. od dorosłych.

W badaniu *HAVEN 3* oceniano skuteczność, bezpieczeństwo EMI podawanego podskórnie w ramach profilaktyki u chorych z wrodzoną ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, u których uprzednio podawano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie”. W ramach badania *HAVEN 3* porównano skuteczność i/lub bezpieczeństwo emicizumabu stosowanego podskórnie raz w tygodniu w dawce wynoszącej 1,5 mg/kg m. c. (**grupa A**) lub raz na 2 tygodnie w dawce wynoszącej 3 mg/kg m. c. (**grupa B**) względem braku profilaktyki (**grupa C**) oraz względem wcześniejszej profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem koncentratów czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (**grupa D**). Zgodnie z powyższym ocena EMI vs brak profilaktyki krwawień została przeprowadzona w oparciu o porównanie grup A vs C oraz B vs C. Do grupy A oraz B ostatecznie nie włączono żadnego chorego poniżej 18 r.ż., a w grupie C stanowili 5,6% chorych.

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną. Ww. badania obejmują populację szerszą (chorzy z hemofilią A bez inhibitora). Należy jednak podkreślić, że do analizy włączono również badania obserwacyjne z udziałem populacji pediatrycznej (*Escobar 2023, McCary 2021, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Van Der Zwet 2022*) oraz badanie eksperymentalne, jednoramienne *HAVEN 7*. Co istotne, w badaniach pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej autorzy wyodrębnili różne

kohorty wiekowe, co pozwoliło na porównanie wyników leczenia emicizumabem w zależności od wieku dziecka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako **średnia**. Wiarygodność zewnętrzna analizy oznacza możliwość uogólniania wniosków z badania na populację docelową dla danej technologii medycznej. Tak jak wspomniano powyżej nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną, a w ramach raportu przedłożono wyniki badań *HAVEN* w populacji całkowitej (populacja pediatryczna oraz dorośli), wyniki badań obserwacyjnych w populacji poniżej 18 r.ż. oraz wyniki badania eksperymentalnego, jednoramiennego *HAVEN 7* w populacji poniżej 12 miesiąca życia. **Wyniki dla emicizumabu w populacji pediatrycznej określono jako zbieżne z wynikami z badań *HAVEN* dla populacji szerszej.**

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako **średnią**. Wiarygodność wewnętrzna analizy (ang. *internal validity*) dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym. Ocenę wiarygodności wewnętrznej przeprowadzono na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. W raporcie przedstawiono porównanie emicizumabu s.c. w ramach profilaktyki vs braku profilaktyki na podstawie wysokiej jakości badania randomizowanego *HAVEN 3*. Dodatkowo w przypadku badań obserwacyjnych zaprezentowano zmianę częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji pediatrycznej. W badaniach oceniano istotne kliniczne punkty końcowe w ocenianym wskazaniu, w tym między innymi roczny wskaźnik krwawień (ABR). Wyniki badania *HAVEN 3* oraz wyniki dodatkowych badań prezentują efekt netto leczenia emicizumabem względem braku profilaktyki oraz porównania wewnątrz grupy (wyniki po leczeniu emicizumabem vs wyniki przed leczeniem emicizumabem), dlatego umożliwiają uogólnianie wniosków z badania klinicznego na populację docelową.

Emicizumab łączy aktywowany czynnik IX i czynnik X w celu przywrócenia funkcji aktywowanego czynnika VIII, potrzebnego do skutecznej hemostazy. Z uwagi na unikalną strukturę, nie przewiduje się by na emicizumab wpływały istniejące inhibitory czynnika VIII lub by indukował on rozwój nowych inhibitorów. Emicizumab stosuje się w dawce wynoszącej 3 mg/kg m.c. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą 1,5 mg/kg m.c. raz na tydzień, 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg m.c. raz na cztery tygodnie. Produkt leczniczy Hemlibra® jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego [ChPL Hemlibra®]. Należy zaznaczyć, że trzy dopuszczalne schematy dawkowania leku, podawanego podskórnym: 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. Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i chorego/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.

W ramach badania HAVEN 3 wykazano istotną statystycznie i klinicznie wyższą skuteczność emicizumabu dla porównania grup A vs C oraz grup B vs C w odniesieniu do odsetka leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów. W analizie wewnątrzgrupowej w badaniu klinicznym HAVEN 3 profilaktyka produktem leczniczym Hemlibra® spowodowała statystycznie i klinicznie istotną redukcję częstości krwawień w odniesieniu do leczonych krwawień w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami czynnika VIII, udokumentowaną w badaniu nieinterwencyjnym poprzedzającym włączenie do tego badania (grupa D). Wyniki uzyskane z badań obserwacyjnych w populacji pediatrycznej 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.).**

Wyniki badań wskazują ponadto, iż EMI jest bezpieczną opcją terapeutyczną. W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ogółem w badaniu HAVEN 3 odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Odnotowano również wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 84,7% chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. 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. 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.

W rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa EMI wskazano, że 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 ≥ 10% chorych leczonych przynajmniej jedną dawką produktu leczniczego 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.

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.

W 2023 roku opublikowano Analizę Weryfikację dla produktu leczniczego Hemlibra®. W procesie z 2023 roku wnioskowano zarówno o populację dorosłych, jak i populację pediatryczną, przy czym populacja pediatryczna była zbieżna z tą rozważaną w ramach niniejszego raportu. W dokumencie przedstawiono stanowisko *Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne*. Organizacja ta określiła, że emicizumab: diametralnie poprawia jakość życia chorych – dorosłych i najmłodszych, oraz ich rodzin. Dla młodych chorych nowa forma leczenia to szansa na bezpieczne, normalne dzieciństwo, dla dorosłych – szansa na pracę, studiowanie, normalniejsze życie. Dla rodziców i opiekunów to możliwość prowadzenia aktywnego życia, które nie sprowadza się do regularnego sprawiania bólu własnym dzieciom. Obecnie terapie dla obydwu stron są zupełną zmianą życia, bez obciążenia, również psychicznego. W ocenie *Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne* w pełni zasadne jest szersze udostępnianie terapii produktem leczniczym Hemlibra®, ponieważ aktualnie w analizowanej populacji chorych emicizumab jest jedyną skuteczną formą terapii [AWA Hemlibra 2023].

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii chorych w wieku poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.

13. Załączniki

13.1. Wyniki skuteczności w podgrupach z badania HAVEN 3

Tabela 56.

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		
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	1,9 (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

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		
		Rasa	Biała		1,8 (b/d)	24	44,6 (b/d)	11	0,04 (0,020; 0,081)	TAK
			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 57.

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)
		Azjatycka			3,5 (b/d)	10	55,1 (b/d)	4	0,06 (0,014; 0,305)	TAK

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		
			Czarna lub Afroamerykanie		n/o	1	n/o	3	n/o	b/d
			Inna		n/o	4	n/o	0	n/o	b/d
		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

13.2. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health³⁶ i EU Clinical Trials Register</i>							
<i>Evaluation of the Evolution of the Patient Care Pathway in the Context of the Implementation of the DOuBLE EMicizumab Dispensing Circuit in France</i>	NCT05450640	Zakończone	Hospices Civils de Lyon	Obserwacyjne	Ocena satysfakcji chorych lub ich krewnych z leczenia emicizumabem.	09.01.2023 r.	09.01.2023 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2023 r.

³⁶ Zastosowano filtr dotyczący wieku (*Child (birth -17)*)

13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 58.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1*	(emicizumab OR Hemlibra OR ACE910 OR "ace 910" OR "rg 6013" OR rg6013 OR ro5534262)	561	85 [^]	1 495 ^{^^}
#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*)	19 668 005	n/d	20 533 380 ^{^^^}
#3	#1 AND #2	389	n/d	1 061
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	795
#5	#4 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim OR [preprint]/lim)	n/d	n/d	68

*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])

[^] publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 83, Cochrane Reviews: 1, Cochrane Protocol: 1

^{^^} dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^} dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 11.08.2023 r.

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 59.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Hemlibra	168
	emicizumab	251
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Hemlibra OR emicizumab)	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Hemlibra	1
	emicizumab	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Hemlibra	29
	emicizumab	24
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Hemlibra OR emicizumab)	40
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Hemlibra OR emicizumab)	18
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	(Hemlibra OR emicizumab)	4

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 01.09.2023 r.

13.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.5.1. HAVEN 3

HAVEN 3 (Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III</p> <p>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 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 czasie 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;</p> <p>Zaślepienie: nie, badanie otwarte;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie dotyczy;</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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.</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (badanie otwarte);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT³⁷: tak, w badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ITT tj. wszystkich chorych zrandomizowanych do badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann- La Roche Ltd i Chugai Pharmaceutical Co. Ltd;</p> <p>Liczba ośrodków: 39 ośrodków, 14 państw;</p> <p>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.</p> <p>Analiza statystyczna: Na podstawie oceny klinicznej oraz pierwszorzędowego punktu końcowego w teście dla hipotezy <i>superiority</i> 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</p>

³⁷ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

HAVEN 3

(Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023)

wykryć efekt końcowy (np. wskaźnik ryzyka występowania krwawień w czasie 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*³⁸.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 12 r.ż.;
- wrodzona ciężka hemofilia A (aktywność endogennego czynnika VIII $< 1\%$);
- niepowikłanie inhibitorem (miano inhibitora czynnika VIII $< 0,6$ j.B./ml potwierdzone w czasie ośmiu tygodni trwania rekrutacji do badania, czas półtrwania czynnika VIII < 6 godzin, odzysk czynnika VIII $< 66\%$) udokumentowane w czasie ostatnich pięciu lat³⁹;
- chęci i możliwość dostosowania się do terminów wizyt, planu leczenia, testów laboratoryjnych i innych procedur badania;
- waga ≥ 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 czasie ostatnich 24 tyg. (brak wymogów co do liczby krwawień, jeśli stosowane było leczenie profilaktyczne);
- odpowiednie parametry hematologiczne (płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina ≥ 8 g/dl (4,97 mmol/l));
- odpowiednie parametry czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1,5$ 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 $\leq 2,5$ 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 czasie ostatnich 12 miesięcy na chorobę zakrzepowo-zatorową lub objawy choroby zakrzepowo-zatorowej;
- stosowanie w przeszłości nielegalnych środków odurzających lub nadużywanie alkoholu w czasie 48 tyg. przed kwalifikacją do badania;
- inne choroby (np. niektóre choroby autoimmunologiczne), które mogą zwiększać ryzyko krwawień lub zakrzepicy;

³⁸ porównanie grupa A vs C oraz B vs C

³⁹ 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.

HAVEN 3 (Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023)					
<ul style="list-style-type: none"> • 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 czasie 24 tyg. przed kwalifikacją;⁴⁰ • 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 czasie pięciu okresów półtrwania od ostatniego podania leku; • otrzymywanie jednocześnie leku badanego nie związanego z hemofilią w czasie 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
		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 docelowe ⁴¹	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

⁴⁰ Chorzy zakażeni wirusem HIV i CD4 >200, spełniający wszystkie inne kryteria, mogli być włączani do badania.

⁴¹ Stawy docelowe są zdefiniowane jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły ≥ 3 krwawienia w okresie 24 tygodni.

HAVEN 3 (Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023)					
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					
<p>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 D⁴² (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 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. <i>loading-dose period</i>) 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: <u>brak profilaktyki</u></p>					

⁴² 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, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023)

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 kliniczne 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.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- roczny wskaźnik krwawień;
- występowanie krwawień;
- ustąpienie krwawień w stawach docelowych;
- jakość życia (wyniki kwestionariusza Haem-A-QoL, wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L);
- zadowolenie z leczenia;
- częstość hospitalizacji;
- częstość zabiegów chirurgicznych;
- profil bezpieczeństwa.

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

13.5.2. HAVEN 4

<i>HAVEN 4 [Pipe 2019, Skinner 2021]</i>	
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, wieloośrodkowe, 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 pomyślne ukończenie terapii indukującej tolerancję immunologiczną w czasie 5 lat przed badaniem przesiewowym i brak dowodów nawrotu inhibitorów czynnika VIII; • 72-godzinny okres wyptukiwania 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; 	

HAVEN 4 [Pipe 2019, Skinner 2021]			
<ul style="list-style-type: none"> • inne schorzenia, zwiększające ryzyko krwawienia lub zakrzepicy; • planowana operacja. 			
Dane demograficzne			
Parametr		Kohorta wstępna	Kohorta rozszerzona [^]
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 odpowiedzi⁵. 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.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- jakość życia (wyniki kwestionariusza Haem-A-QoL) – wyniki zbiorcze dla badań HAVEN 3 i HAVEN 4.

[^] 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

13.5.3. 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 ITT⁴³: 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 badanie, w zależności od tego co nastąpiło pierwsze. Mediana okresu obserwacji, dla którego przeprowadzono ocenę skuteczności wynosiła 55,6 tyg.

⁴³ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

HAVEN 6 (Négrier 2023)

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.

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 czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania);
- brak udokumentowanej obecności inhibitora czynnika VIII (czas półtrwania czynnika VIII < 6 godzin, odzysk czynnika VIII $< 66\%$ w czasie ostatnich pięciu lat⁴⁴);
- 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 czasie ostatnich 12 miesięcy na chorobę zakrzepowo-zatorową lub objawy choroby zakrzepowo-zatorowej⁴⁵;
- stosowanie w przeszłości nielegalnych środków odurzających lub nadużywanie alkoholu w czasie 48 tyg. przed kwalifikacją do badania;
- inne choroby (np. niektóre choroby autoimmunologiczne), które mogą zwiększać ryzyko krwawień lub zakrzepicy;

⁴⁴ 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.

⁴⁵ Z wyjątkiem zakrzepicy związanej z cewnikiem, której leczenie przeciwzakrzepowe nie było prowadzone podczas okresu przesiewowego.

<i>HAVEN 6 (Négrier 2023)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • 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; • 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 czasie pięciu okresów półtrwania od ostatniego podania leku⁴⁶; • niemożność spełnienia wymogów protokołu w opinii badacza; • ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas trwania badania. 		
DANE DEMOGRAFICZNE		
Parametr		Grupa badana
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)

⁴⁶ Z wyjątkiem profilaktyki EMI w wywiadzie.

<i>HAVEN 6 (Négrier 2023)</i>		
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		
<p>Interwencja badana:</p> <p>Dawka inicjująca: Emicizumab podawany podskórnie w dawce 3 mg/kg masy ciała/tydzień przez 4 tygodnie.</p> <p>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 czasie 24 tyg. badania chorzy mogli rozpocząć stosowanie dawki wynoszącej 3,0 mg/kg m. c./tydzień. Zwiększenie dawki musiało być zatwierdzone przez monitora badania.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • roczny wskaźnik krwawień; • jakość życia (wyniki kwestionariusza CATCH); • zadowolenie z leczenia; • profil bezpieczeństwa. 		

13.5.4. *HAVEN 7*

<i>HAVEN 7 (ab. konf. Pipe 2022)</i>		
METODYKA		
Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy III b do badania <i>HAVEN 7</i>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <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)

<i>HAVEN 7 (ab. konf. Pipe 2022)</i>		
	< 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		
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.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • częstość krwawień; • profil bezpieczeństwa. 		

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

13.5.5. *Escobar 2023*

<i>Escobar 2023</i>	
METODYKA	
Badanie retrospektywne, jednoramienne, otwarte Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno) Klasyfikacja AOTMI: 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"> • płeć męska; • ≥ 1 zlecenie ambulatoryjne/apteczne na emicizumab w okresie identyfikacji chorych do włączenia do badania; • leczenie profilaktyczne czynnikiem VIII w okresie przed przejściem na emicizumab; 	

Escobar 2023

- roczna dawka czynnika VIII >2340 j.m./kg⁴⁷, 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 indeksowaniem⁴⁸ 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)

⁴⁷ z wyłączeniem jednostek stosowanych przez 7 dni przed rozpoznaniem krwawienia.

⁴⁸ Datę indeksowania zdefiniowano jako datę przejścia na stosowanie EMI w okresie identyfikacji chorych do włączenia do badania.

<i>Escobar 2023</i>		
	Południowy	33 (25,2)
	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:		
Przejsie na stosowanie emicizumabu po stosowaniu profilaktycznego leczenia koncentratem czynnika VIII.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> • liczba krwawień; • roczny wskaźnik krwawień. 		

13.5.6. *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 Wilcozona, a do zbadania różnicy w proporcjach chorych z rocznym wskaźnikiem krwawień (ABR) = 0 przed i po rozpoczęciu leczenia EMI zastosowano test McNemara.;</p> <p>Podejście 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 demograficzne ⁴⁹	
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)

⁴⁹ 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]		
	6-<12 lat	24 (32,4)
	12-<18 lat	17 (23,0)
	>18 lat	5 (6,8)
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 docelowych ⁵⁰ , 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>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • roczny wskaźnik krwawień; • występowanie krwawień 		

13.5.7. *ab. konf. Hay 2022*

<i>ab. konf. Hay 2022</i>
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:

⁵⁰ Stawy, w których dochodzi do krwawień

<i>ab. konf. Hay 2022</i>	
<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).	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania krwawień; 	

13.5.8. *ab. konf. van Der Zwet 2022*

<i>ab. konf. van Der Zwet 2022</i>		
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)
	≥ 12 lat, n (%)	61 (24,3)
	Przed leczeniem EMI	1,51 (0,97 ; 1,82)

<i>ab. konf. van Der Zwet 2022</i>			
Czas trwania obserwacji, mediana (IQR) [lata]	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).			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> roczny wskaźnik krwawień. 			

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

14. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 60.

Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Blair 2019	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 zmniejszała 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

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Reyes 2019</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość</p>	<p>Baza Embase; Baza Medline; Baza Cochrane Data przeszukania: maj 2018 r.</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności profilaktyki emicizumabem z profilaktyką czynnikiem 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>.</p>	<p>stosowanego w profilaktyce epizodów krwawień u chorych z hemofilią A.</p> <p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 4 badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie RCT dla profilaktyki emicizumabem: <i>HAVEN 3</i>; • 3 badania RCT dla profilaktyki czynnikiem 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>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p><u>Wyniki z NMA i dodatkowych analiz podgrup w badaniu HAVEN 3 potwierdzają wyższość profilaktyki EMI nad profilaktyką FVIII u chorych z hemofilią A bez inhibitorów.</u></p>
<p><i>Rodriguez-Merchan 2019</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: umiarkowana</p>	<p>Baza PubMed (Medline); Baza Cochrane. W stosownych przypadkach brano pod uwagę abstrakty konferencyjne i inne źródła dowodów, jeśli informacje nie wynikały jednoznacznie z włączonej literatury. Data przeszukania: 15 października 2018.</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego był przegląd rozwoju i potencjalnej roli emicizumabu w leczeniu chorych z hemofilią A z inhibitorami i bez nich.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 37 badań, w tym HAVEN 3 i HAVEN 4. Wykazano, że podskórne wstrzykiwanie EMI raz w tygodniu w trzech dawkach jest skuteczne jako profilaktyka zapobiegająca krwawieniom u większości chorych z hemofilią 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>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Główną zaletą EMI jest podskórne podawanie i skuteczność niezależnie od obecności inhibitorów.

15. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 61.

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. risk of bias) 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</u>	NIE	TAK	NIE

Domena*		Blair 2019	Reyes 2019	Rodriguez-Merchan 2019
(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)				
	<u>błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>			
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
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 zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

16. Skale oceny jakości badań

Tabela 62.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 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 63.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 64.
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
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹Modyfikacja 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;

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

³Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

18. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 67.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	3.6.2, 13.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	6.1, 7.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	3.6.1
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	13.3, 13.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	3.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	13.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	13.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	13.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	13.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	13.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	13.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	13.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	6, 7
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	9

19. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	20
Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	31
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	36
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>HAVEN 3</i> wg zaleceń Cochrane	41
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	46
Tabela 6. Roczny wskaźnik krwawień.....	52
Tabela 7. Roczny wskaźnik krwawień.....	54
Tabela 8. Roczny wskaźnik krwawień.....	56
Tabela 9. Roczny wskaźnik krwawień.....	57
Tabela 10. Częstość występowania krwawień	60
Tabela 11. Częstość występowania krwawień	63
Tabela 12. Częstość występowania krwawień	66
Tabela 13. Częstość występowania krwawień	67
Tabela 14. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych	68
Tabela 15. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C)	70
Tabela 16. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C)	71
Tabela 17. Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C)	73

Tabela 18. Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C)	74
Tabela 19. Średnia zmiana wyniku wg Haem-A-QoL na podstawie zbiorczej analizy z badań <i>HAVEN 3-4</i>	75
Tabela 20. Średni wynik kwestionariusz Haem-A-QoL	76
Tabela 21. 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>	77
Tabela 22. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C)	79
Tabela 23. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C)	80
Tabela 24. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref	82
Tabela 25. Ocena satysfakcji z leczenia wg <i>SQ-ISHI</i>	84
Tabela 26. Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa A vs C)	87
Tabela 27. Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa B vs C)	87
Tabela 28. Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa A vs C)	89
Tabela 29. Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa B vs C)	89
Tabela 30. Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania <i>HAVEN 6</i>	90
Tabela 31. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref	92
Tabela 32. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Pipe 2022</i>	92
Tabela 33. Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania <i>Escobar 2023</i>	94
Tabela 34. Ocena liczby krwawień na podstawie badania <i>Escobar 2023</i>	96

Tabela 35. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania <i>McCary 2020</i>	98
Tabela 36. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania <i>McCary 2020</i> w populacji młodszej.....	100
Tabela 37. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hay 2022</i>	102
Tabela 38. Ocena skuteczności emicizumabu u chorych z krwawieniami do stawów wg kryteriów ISTH na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hay 2022</i>	102
Tabela 39. Częstość występowania zgonu u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki	106
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosownym leczeniem (w tym ciężkich) u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki	108
Tabela 41. Częstość powstania nowych inhibitorów czynnika FVIII u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki	114
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i zdarzeń niepożądanych (porównanie grupa A vs grupa C).....	116
Tabela 43. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i zdarzeń niepożądanych (porównanie grupa B vs grupa C).....	117
Tabela 44. Profil bezpieczeństwa ogółem	118
Tabela 45. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>HAVEN 6</i>	119
Tabela 46. Zdarzenia niepożądane na podstawie badania <i>HAVEN 6</i>	120
Tabela 47. Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania <i>HAVEN 6</i>	120
Tabela 48. Profil bezpieczeństwa ogółem	122
Tabela 49. Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dla leku Hemlibra®	128

Tabela 50. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych emicizumabem.....	132
Tabela 51. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports u chorych leczonych emicizumabem z podziałem na grupy wiekowe.....	133
Tabela 52. Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania <i>Escobar 2023</i>	138
Tabela 53. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie badania <i>McCary 2020</i> w populacji młodszej.....	139
Tabela 54. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hay 2022</i>	139
Tabela 55. Ocena skuteczności emicizumabu u chorych z krwawieniami do stawów wg kryteriów ISTH na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hay 2022</i>	140
Tabela 56. Roczny wskaźnik krwawień: grupa A vs B	146
Tabela 57. Roczny wskaźnik krwawień: grupa B vs C.....	148
Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	151
Tabela 59. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	152
Tabela 60. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	171
Tabela 61. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	175
Tabela 62. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	177
Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	177
Tabela 64. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	179
Tabela 65. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	180
Tabela 66. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	180

Tabela 67. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	181
Tabela 68. Powody wykluczenia publikacji	189

20. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	24
Rysunek 2. Schemat przydziału chorych do grup w badaniu <i>HAVEN 3</i>	29
Rysunek 3. Zmiana wyniku wg SQ-ISHI	85
Rysunek 4. Średni wynik kwestionariusza CATCH	91
Rysunek 5. Średni roczny wskaźnik występowania krwawień	103

21. Bibliografia

21.1. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 68.
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 inhibitorem (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 HAVEN 1-3. W publikacji przedstawiono głównie statystyki dotyczące liczby krwawień	Callaghan MU, Asikanius E, Lehle M, i in. Untreated bleeds in people with

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		nieleczonych oraz lokalizację krwawień.	hemophilia A in a noninterventional study and inpatient comparison after initiating emicizumab in HAVEN 1-3. Res Pract Thromb Haemost. 2022 Sep 13;6(6):e12782.
<i>Carcao 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	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
<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. Haemophilia. 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. Pediatr Blood Cancer. 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 fiolki przy jednorazowym podaniu leku.	Donners A., Rademaker C., Bevers L. i in., Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review, Clin Pharmacokinet. 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. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Feb 8;7(2):100074.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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., Knoebl P., 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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Novel Non-Replacement Drugs for Hemophilia, Pharmaceuticals (Basel) 2022, 15(10):1183
<i>Hansenne 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Opis przypadków oraz przegląd dotyczący stosowania EMI <i>off label</i> u chorych z nabytą hemofilią A.	Hansenne A., Hermans C., Emicizumab in acquired haemophilia A: about two clinical cases and literature review, Ther Adv Hematol. 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. Haemophilia. 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. Pediatr Hematol Oncol. 2022 Aug;39(5):418-426.
<i>Haya 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Haya S., Prophylactic treatment in hemophilic patients with inhibitors, Blood Coagul Fibrinolysis 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 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-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			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 rFVIIIc 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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. Blood 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 hemofilią A bez inhibitora.	"Catherine Lambert, N'Dogomo Meité, Gustave Koffi Kouassi, Alexis Silué Dohoma, Sara Adélaïde 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 hemofilią 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>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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Mahlangu 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mahlangu J., Bassa F., Bassingthwaigthe 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
<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. BMJ Open. 2022 Mar 14;12(3):e057018.
<i>Mazurkiewicz 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mazurkiewicz Ł., Czernikiewicz K., Rupa-Matysek J., Gil L., Emicizumab: a novel drug in hemophilia A prophylaxis - a narrative review, Expert Rev Hematol. 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. Haemophilia. 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, Expert Rev Clin Pharmacol. 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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			HIKOBOSHI study. Res Pract Thromb Haemost. 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. Int J Hematol. 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 pourazowych i umiejętność rozpoznawania krwawień. W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem.	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 emicizumab therapy. Haemophilia. 2023 Feb 7
<i>Castaman 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne oceniające bezpieczeństwo i powodzenie operacji u chorych z hemofilią A bez/z inhibitora. W badaniu opisano jedynie 3 przypadki chorych z hemofilią A bez inhibitora w wieku <18 r.ż.	Castaman G, Linari S, Pieri L, Carulli C, Prosperi P, Tonelli P, Demartis F, Fjerza R, Attanasio M, Coppo M, Salvianti F. Safe and Successful Surgical Outcome in Persons with Hemophilia A with and without Inhibitors Treated with Emicizumab: A Large, Single Center, Real-World Experience. J Clin Med. 2023 Mar 16;12(6):2317
<i>Hassan 2023</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na hemofilię A bez inhibitora oraz bez inhibitora, przy czym chorzy bez inhibitora stanowili ok. 58%. W badaniu oceniano aktywność fizyczną. W ramach analizy nie rozważano punktów końcowych związanych z aktywnością fizyczną.	Hassan AS, Sherief LM, Hamdy M, Salamah A, El-Agamy OA. Physical Activity Limitations In Children With Severe Haemophilia A. Does Emicizumab Make A Difference? J Pak Med Assoc. 2023 Apr;73(Suppl 4)(4):S31-S33

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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 niesystematyczny.	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 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 niesystematyczny.	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
<i>Retout 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dot. modelu farmakokinetycznego.	Retout S, Schmitt C, Petry C, i in. Population Pharmacokinetic Analysis

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			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>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 hemophilia A. J Thromb Haemost. 2022 Dec 22:S1538-7836(22)07173-2.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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 pego 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 niesystematyczny.	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, jednoramienne 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 <i>off label</i> u chorych z nabytą hemofilią A.	Thomas V.M., Abou-Ismaïl 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>Trincherò 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Trincherò A., Sholzberg M., Matino D., The Evolution of Hemophilia Care: Clinical and Laboratory Advances, Opportunities, and

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			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, 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 niesystematyczny.	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

21.2. Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne	
<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. Mahlangu 2023</i>	Mahlangu J., Jiménez-Yuste V., Ventriglia G., i in., LONG-TERM OUTCOMES WITH EMICIZUMAB PROPHYLAXIS FOR SEVERE HAEMOPHILIA A WITHOUT FVIII INHIBITORS: EFFICACY AND SAFETY ANALYSES FROM HAVEN 3&4, <i>Haemophilia</i> . 2023;29(Suppl. 1):95-96
<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. 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>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>EMA 2019</i>	EMA, <i>Assessment report Hemlibra. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002</i> , 2019, 1-180
<i>Escobar 2023</i>	Escobar M., Bullano M., Mokdad A.G., i in., 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 REVIEW OF HEMATOLOGY 2023, VOL. 16, NO. 6</i> , 467–474
<i>Kempton 2021</i>	Kempton C., Trask P., Parnes A., i in., Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors, <i>Haemophilia</i> . 2021;27:221–228.
<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>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>Négrier 2023</i>	Négrier C., Mahlangu J., Lehle M., i in., 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; 10: e168–77

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Pipe 2019</i>	Pipe SW, Shima M, Lehle M, i in. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (<i>HAVEN 4</i>): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. <i>Lancet Haematol.</i> 2019 Jun;6(6):e295-e305.
<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 <i>HAVEN 3</i> and <i>HAVEN 4</i> studies. <i>Haemophilia.</i> 2021 Sep;27(5):854-865.
Opracowania wtórne	
<i>Blair 2019</i>	Blair H.A., Emicizumab: A Review in Haemophilia A, <i>Drugs</i> 2019, 79(15):1697-1707
<i>Reyes 2019</i>	Reyes A, Révil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmüller S, Flacke JP, Zortel M, Paz-Priel I, Asikanus 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 in-patient comparison of the <i>HAVEN 3</i> trial. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2019 Dec;35(12):2079-2087.
<i>Rodriguez-Merchan 2019</i>	Rodriguez-Merchan E.C., Valentino L.A., Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal, <i>Haemophilia</i> 2019, 25(1):11-20
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>EMA 2019</i>	EMA, <i>Assessment report Hemlibra. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002</i> , 2019, 1-180
<i>ADRReports 2023</i>	ADRReports, http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html (data dostępu: 22.08.2023 r.)
<i>ChPL Hemlibra®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hemlibra® (data aktualizacji: 07.05.2023 r.), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 24.10.2023 r.)
<i>FDA 2022</i>	U.S. Food and Drug Administration, HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh), 2022
<i>PRAC 2018a</i>	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 09-12 July 2018
<i>PRAC 2018</i>	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 09-12 April 2018
<i>WHO UMC 2023</i>	WHO UMC, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 22.08.2023 r.)

21.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>APD Hemlibra®</i>	Analiza problemu decyzyjnego, Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych w wieku poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>Day 2022</i>	Day R.J., Takemoto C., Sharathkumar A., i in., Associated comorbidities, health care utilization & mortality in hospitalized patients with haemophilia in the United States: Contemporary nationally representative estimates, Haemophilia.2022;28:532–541
<i>EMA 2018</i>	European Medicines Agency, Assessment report, Hemlibra®, 2018
<i>EMA 2019</i>	European Medicines Agency, Assessment report, Hemlibra®, 2019
<i>Formularz NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 04.09.2023 r.)
<i>Higgins 2023</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
<i>Jani 2004</i>	Jani A.B., Myriantopoulos L. Vijayakumar S. The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy. Cancer investigation, 2004, 22 (2): 262-270
<i>Jani 2005</i>	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2005,61(3): 687-694
<i>Keipert 2020</i>	Keipert C., Müller-Olling M., Gaulty F., i in., Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients, Clin Transl Sci (2020) 13, 1127–1136
<i>Kempton 2021</i>	Kempton C., Trask P., Parnes A., i in., Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors, Haemophilia. 2021;27:221–228

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Konkle 2020</i>	Konkle B.A., Recht M., Hilger A., Marks P., The critical need for postmarketing surveillance in gene therapy for haemophilia, Haemophilia. 2021;27(Suppl. 3):126–131
<i>O'Hara 2020</i>	O'Hara J., Martin A.P., Nugent D., i in. Evidence of a disability paradox in patient-reported outcomes in haemophilia. Haemophilia. 2021 Mar;27(2):245-252
<i>PRISMA</i>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;151:264–269
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
<i>Wells 2000</i>	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 04.09.2023 r.)