



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 90/111

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
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Oszacowanie liczebności populacji; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis interwencji; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów drowotnych.

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	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa.....	12
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	13
3.3. Etiologia i patogenezę	13
3.4. Rozpoznawanie.....	13
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	14
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny.....	14
3.5.2. Rokowanie i powikłania	15
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby.....	16
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	17
4. Aktualne postępowanie medyczne	19
4.1. Zasady leczenia hemofilii A	19
4.2. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	24
4.2.1. Profilaktyka	24
4.2.2. Leczenie krwawień.....	35

5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i finansowanie opcji terapeutycznych ze środków publicznych.....	39
5.1. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne	39
5.2. Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.....	43
5.3. Przetargi i zamówienia na leki hemostatyczne	47
5.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	48
6. Interwencja – produkt leczniczy Hemlibra® (emicizumab)	50
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania dla leku Hemlibra®	53
6.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji	53
6.1.2. Rekomendacje AOTMiT	57
7. Komparatory	59
8. Efekty zdrowotne.....	60
9. Rodzaj i jakość dowodów	63
9.1. Kierunki analiz – PICOS	64
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	67
10. Spis tabel	68
11. Bibliografia.....	69

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6 Minute Walk Test</i> – sześciominutowy test chodu
ABR	ang. <i>annualized bleeding rate</i> – roczny wskaźnik krwawień
AHCDO	ang. <i>Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation</i> – australijska organizacja medyczna zajmująca się problemem hemofilii
AICE	wł. <i>L'Associazione Italiana Centri Emofilia</i> – Stowarzyszenie ośrodków leczenia hemofilii we Włoszech
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
aPCC	ang. <i>activated prothrombin complex concentrates</i> – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSH	ang. <i>British Society for Haematology</i> , Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVAD	ang. <i>central venous access device</i> – urządzenia centralnego dostępu żylnego
DDAVP	ang. <i>1-desamino-8-D-arginine vasopressin</i> – desmopresyna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> – Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia
EUnetHTA	europejska sieć ds. oceny technologii medycznych
FFP	ang. <i>fresh frozen plasma</i> – świeżo mrożone osocze
FISH	ang. <i>functional independence score in haemophilia</i> – skala niezależności funkcjonalnej w hemofilii
FVIII	ang. <i>factor VIII</i> – czynnik VIII
G-BA	niemiecka komisja federalna
Haem-A-QoL	ang. <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią
HAL	ang. <i>haemophilia activity list</i> – lista aktywności związanych z hemofilią
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C

Skrót	Rozwinięcie
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HJHS	ang. <i>Haemophilia Joint Health Score</i> – skala oceniająca stan sprawności stawów u chorych na hemofilię
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQWIG	instytut oceniający jakość i efektywność w opiece zdrowotnej
j.B./ml	jednostki Bethesda w mililitrze
j.m.	jednostki międzynarodowe
kg mc.	kilogram masy ciała
MASAC	ang. <i>Medical and Scientific Advisory Council</i> – Komitet Doradczy ds. Medycznych i Naukowych
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n/d	Nie dotyczy
NaCl	Chlorek sodu
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NCPE	irländzka agencja oceny technologii medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	ang. <i>Nordic Hemophilia Council</i> – rada ds. postępowania w hemofilii obejmująca terytorium 5 krajów nordyckich
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCC	ang. <i>prothrombin complex concentrate</i> – koncentrat czynników zespołu protrombiny
PHARMAC	agencja oceny technologii medycznych w Nowej Zelandii
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOIHD	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
RCKiK	Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
rF	ang. <i>recombinant factor</i> – rekombinowany czynnik krzepnięcia
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice

Skrót	Rozwinięcie
SF-12	ang. <i>12-Item Short Form Survey</i> – skrócony kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SF-36	ang. <i>6-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TMA	mikroangiopatia zakrzepowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WFH	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i> – Światowa Federacja Hemofilii
ZIN	niderlandzka agencja oceny technologii medycznych

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Chorzy na ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, w wieku poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z następujących 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.

Populacja docelowa jest zawężona względem zapisów *ChPL Hemlibra®* szczegółowymi zapisami proponowanego Programu lekowego.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA

Standardowym leczeniem chorych z ciężką hemofilią jest terapia zastępcza czynnikami FVIII, zarówno epizodyczna, jak i profilaktyczna.

Znaczna część chorych jest leczona epizodycznie pomimo tego, że wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego wskazują leczenie profilaktyczne jako standard postępowania ze względu na jego wyższą skuteczność w zapobieganiu krwawieniom [EMA 2019].

Główną niezaspokojoną potrzebą w leczeniu hemofilii jest umożliwienie chorym prowadzenia tak normalnego życia, jak osoby zdrowe. Bardzo ważna jest również dostępność terapii z wygodną dla chorych drogą podania. Oprócz częstego dawkowania w ramach schematów leczenia, 2-4 razy w tygodniu, które są dużą niedogodnością zarówno dla chorych i ich opiekunów, częste zastrzyki podawane dożylnie powodują komplikacje związane z dostępem żylnym [PT 2021].

Jak wskazują polscy eksperci profilaktyka stosowana w ciężkiej hemofilii u dzieci wiąże się z podawaniem, w formie wlewów dożylnych, czynnika krzepnięcia co 2-3 dni. Dzięki czemu chorzy mogą prowadzić prawie normalne życie. Jednakże prowadzona w ten sposób terapia wiąże się z ogromnym stresem dla każdego dziecka [MedExpress 2023].

W Polsce, w populacji chorych na hemofilią A bez inhibitora nie ma dostępu do refundowanych, innowacyjnych terapii podskórnych.

Produkt leczniczy Hemlibra® jest jedyną dostępną na rynku profilaktyczną metodą leczenia hemofilii A bez inhibitora, która może być podawana podskórnie. Należy zaznaczyć, że trzy dopuszczalne schematy dawkowania leku podawanego podskórnie: raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz na miesiąc, zapewniają bardziej efektywne leczenie w porównaniu do aktualnie stosowanych alternatyw, przy dużo niższej częstotliwości iniekcji [PT 2021, MedExpress 2018].

W związku z powyższym produkt leczniczy Hemlibra® może stanowić odpowiedź na istniejącą wśród chorych na ciężką hemofilią A bez inhibitora, niezaspokojoną potrzebę medyczną.

INTERWENCJA

Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie bispecyficzności przeciwciała. Stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X i stosowany jest w celu odtworzenia czynności brakującego FVIIIa, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy.

Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z FVIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów FVIII.

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Hemlibra®:

Emicizumab podawany jest w ramach iniekcji podskórnych. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą:

- 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

Uwzględniając charakterystykę populacji docelowej oraz brak efektu klinicznego czynników VIII w tej populacji za komparator dla emicizumabu należy uznać brak profilaktyki krwawień.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- 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 (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).

Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Publikacje pełnotekstowe¹.

Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.

Publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Hemlibra® (emicizumab) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII w wieku poniżej 18 roku życia, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Hemlibra® jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u chorych we wszystkich grupach wiekowych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII):

- z inhibitorami czynnika VIII;
- bez inhibitora czynnika VIII, u których występuje:
 - ciężka postać choroby (FVIII < 1%)
 - umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym [ChPL Hemlibra®].

Produkt leczniczy Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

Niniejsze opracowanie dotyczy chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitora, w wieku poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z następujących 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.

Populacja docelowa jest zawężona względem zapisów ChPL Hemlibra® szczegółowymi zapisami proponowanego Programu lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Hemofilia to genetyczna choroba krwi zaliczana do grupy osoczowych skaz krwotocznych. Istotą choroby jest wrodzony brak lub niedobór czynników krzepnięcia krwi. Jeśli naczynie krwionośne (żyła, tętnica, kapilara) zostanie uszkodzone u zdrowej osoby, elementy krwi, płytki (trombocyty) oraz czynniki krzepnięcia, tworzą skrzep i zapobiegają przedłużonemu krwawieniu. W zależności, jakiego czynnika brakuje, wyróżnia się hemofilię A (niedobór czynnika VIII, ICD-10²: D66), hemofilię B (niedobór czynnika IX) lub hemofilię C (niedobór czynnika XI) [MP 2017].

3.3. Etiologia i patogeneza

Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności VIII czynnika krzepnięcia w osoczu, której przyczyną są mutacje genów kodujących ten czynnik [PTHiT 2016]. Czynnik VIII jest to glikoproteina syntetyzowana głównie w hepatocytach, ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X. W wyniku mutacji następuje brak syntezy czynnika VIII, jej zmniejszenie lub powstaje nieprawidłowe białko. Hemofilia dziedziczona jest w sposób recesywny, sprzężony z płcią. Występuje ona głównie u mężczyzn a kobieta, która cechę przekazuje jest jej nosicielką [Bolton-Maggs 2003, Szczeklik 2012, PTHiT 2016].

Krwawienia w hemofilii są następstwem upośledzenia wtórnej hemostazy. Pierwotna hemostaza przebiega prawidłowo, jednak płytkowy czop hemostatyczny nie jest dostatecznie wzmocniony fibryną, ponieważ w następstwie niedoboru czynnika VIII nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę. Ponieważ struktura skrzepu jest słaba łatwo ulega on rozpadowi, co skutkuje nadmierną skłonnością do krwawień [PTHiT 2016].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych. W pierwszej kolejności u chorych z podejrzeniem skazy krwotocznej wykonywane są badania przesiewowe hemostazy (tj. liczba płytek krwi, czas protrombinowy, stężenie fibrynogenu), na ich podstawie można wstępnie scharakteryzować

² ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

zaburzenie krzepnięcia, co pozwala na podjęcie decyzji o szczegółowej diagnostyce [Szczeklik 2012, PSCH 2014, PTHiT 2016].

Ostateczne rozpoznanie następuje w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych określających aktywność czynnika krzepnięcia. U chorych z hemofilią A w badaniach laboratoryjnych obserwowane jest przedłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji oraz zmniejszenie aktywności koagulacyjnej czynnika VIII [Odnoczko 2014].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Głównym objawem hemofilii jest skłonność do krwawień. Nasilenie hemofilii A zależy od stopnia niedoboru FVIII (ang. *factor VIII* – czynnik VIII). W zależności od stężenia czynnika krzepnięcia wyróżnia się trzy postacie hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną.

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację hemofilii wraz z uwzględnieniem najczęściej występujących objawów w każdej z postaci choroby.

Tabela 1.
Klasyfikacja hemofilii A oraz główne objawy

Aktywność czynnika krzepnięcia	Postać hemofilii (odsetek chorych)	Główne objawy
FVIII <1% normy (<0,01 j.m./ml osocza)	CIĘŻKA (50 – 60% chorych)	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni. Powtarzające się krwawienia do stawów są przyczyną ich postępującego zwyrodnienia, tzw. artropatii hemofilowej. Krwawienia do mięśni, dna jamy ustnej i tylnej ściany gardła oraz do jam ciała. Do najgroźniejszych objawów ciężkiej hemofilii należą krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego. Dość często występuje krwiomocz.
FVIII 1 – 5% normy (0,01-0,05 j.m./ml osocza)	UMIARKOWANA (25 – 30% chorych)	Wylewy krwi do stawów zdarzają się rzadziej niż w ciężkiej hemofilii i są zwykle skutkiem urazów. Dotyczą one zazwyczaj jednego lub dwóch stawów i rzadko prowadzą do ich zwyrodnienia. Krwawienia do mięśni zdarzają się bardzo rzadko, ale zamknięte i otwarte krwawienia pourazowe są tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii. Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.
FVIII 5-50% normy (0,05-0,50 j.m./ml osocza)	ŁAGODNA (10 – 25% chorych)	Ciężkie krwawienia po urazach i zabiegach operacyjnych. Krwawienia samoistne zdarzają się rzadko.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zawilska 2017 [Zawilska 2017]

Nasilenie objawów hemofilii zależy od stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia. Pierwsze objawy mogą wystąpić już od najwcześniejszego dzieciństwa, jednak zazwyczaj po raz pierwszy występują między 1.-2. rokiem życia. Głównym objawem hemofilii jest krwawienie, które może pojawić się w każdym miejscu ciała, może być widoczne (zewnątrzne) lub niewidoczne (wewnętrzne, do jam ciała). Krwawienie może wystąpić jako konsekwencja urazu (w hemofilii umiarkowanej lub łagodnej) albo bez istotnej przyczyny – samoistne (najczęściej w hemofilii ciężkiej). Zazwyczaj krwawienia są zlokalizowane w stawach i mięśniach [MP 2017].

U chorych na hemofilię wcześnie wprowadzone leczenie profilaktyczne może zapobiec ciężkiemu kalectwu wynikającemu z krwawień dostawowych i domięśniowych, a także może skrócić czas występowania objawów [MP 2017].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Obecnie rokowanie co do życia i zdrowia u chorych na hemofilię jest korzystne pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Oczekiwana długość życia chorych na hemofilię poprawiła się na tyle znacząco, że w części badań wskazuje się długość życia chorych nawet na ciężką hemofilię zbliżona jest do średniej. Na obecną sytuację złożyło się wiele czynników m.in. bezpieczne koncentraty czynników krzepnięcia, postęp w zakresie badań

genetycznych, zmiana modelu opieki nad chorymi [Szczeklik 2012, Klukowska 2011, Young 2012].

Wpływ na rokowanie chorego mogą mieć zarówno powikłania samej choroby (np. artropatia) jak również powikłania spowodowane zastosowanym leczeniem substytucyjnym (inhibitory, zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi przez krew) [PTHiT 2016]. Komplikacje związane z nawracającymi krwawieniami obejmują m.in. poważne artropatie, przykurcze, guzy rzekome w obrębie mięśni i mogą przyczynić się do przewlekłego bólu, niepełnosprawności, znaczącego ograniczenia mobilności chorego. Wpływają przez to bezpośrednio na pogorszenie jakości życia chorego. Dodatkowo może nastąpić potrzeba przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych takich jak całkowita wymiana stawu – najczęściej w obrębie stawu kolanowego [Mannucci 2013, Weidel 2010, Żbikowski 2010].

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

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

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Wyznacznikiem skuteczności długoterminowej profilaktyki jest brak krwawień oraz brak zmian zwyrodnieniowych w stawach na podstawie oceny fizycznej i odpowiednich technik obrazowych. Dodatkowo, okresowo monitoruje się *nadir* aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego, który otrzymuje długoterminową profilaktykę [PTHiT 2016].

Do fizycznej oceny stanu stawów wykorzystuje się punktową skalę HJHS (ang. *Haemophilia Joint Health Score*). U dzieci otrzymujących koncentraty w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień zaleca się dodatkowo okresowe badanie stawów za pomocą MRI. Do oceny stawów u dorosłych z rozwiniętą artropatią wystarczają radiogramy, natomiast nie są one odpowiednio czułą metodą do wykrywania początkowych zmian zwyrodnieniowych w stawach u dzieci [PTHiT 2016].

Do oceny aktywności fizycznej oraz jakości życia zależnej od zdrowia u chorych na hemofilię można wykorzystać wiele różnych skal, m.in.: skalę HAL, FISH czy Haem-A-QoL, która przeznaczona jest do oceny jakości życia u dzieci. Dostępne są również skale nieswoiste dla hemofilii, takie jak np. EQ-5D, SF-36 i SF-12. Ocena jakości życia jest ważnym narzędziem oceny skuteczności terapii chorych na hemofilię w tym m.in. długoterminowej profilaktyki krwawień [PTHiT 2016].

W związku z powyższym za punkty końcowe istotne klinicznie lub mające pośredni wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe w analizowanym wskazaniu należy uznać:

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

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania hemofilii w Polsce oceniono na 1:12 300 mieszkańców. Według danych przedstawionych w *Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 – 2023* w Polsce liczba chorych na hemofilię A wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie wynosiła 2 253 (stan na marzec 2018 roku) [MZ 2023]. Szacuje się, że ciężka postać hemofilii A dotyczy około 40-60% wszystkich przypadków hemofilii A [Orphanet 2023, Zawilska 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby osób i kosztów związanych z wykonanymi świadczeniami w latach 2018-2022 u chorych z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66)³ na podstawie informacji zawartych w bazie NFZ [AOTMiT Hemlibra® 2023].

³ dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022 r.

Tabela 2.

Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

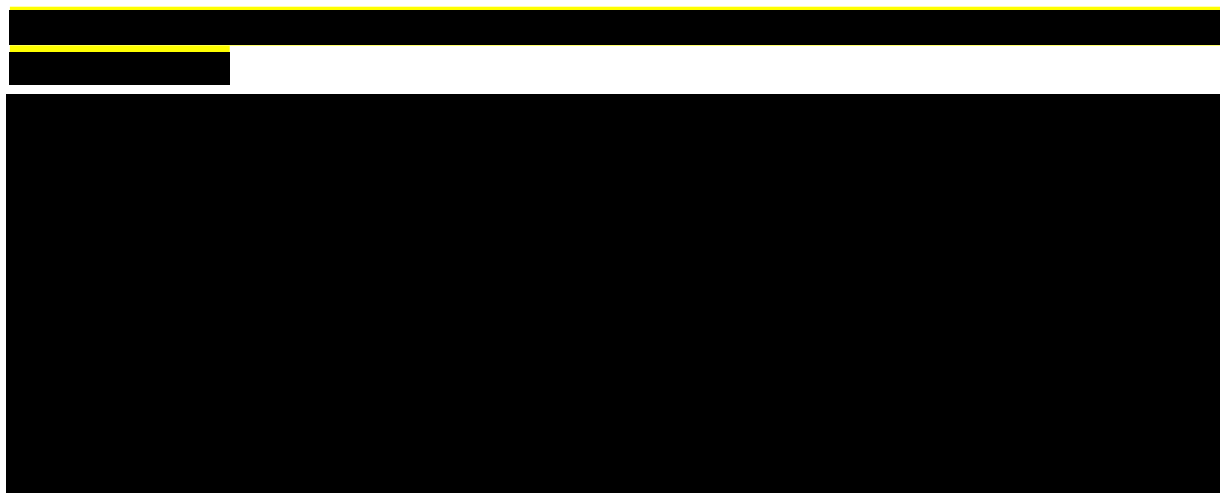
Parametr	2018	2019	2020	2020	2022 ⁴
Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66	1 520	1 620	1 516	1 558	1 230
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	2,64	2,46	1,83	2,90	1,38
<u>Liczba chorych pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66</u>	<u>638</u>	<u>694</u>	<u>638</u>	<u>649</u>	<u>595</u>
<u>Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia chorych pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]</u>	<u>30,89</u>	<u>34,72</u>	<u>31,05</u>	<u>28,69</u>	<u>13,64</u>
łącznie liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66	2 139	2 299	2 136	2 191	1 819
łącznie suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	33,53	37,18	32,88	31,59	15,02

Źródło: AOTMiT Hemlibra® 2023

[Redacted content]

⁴ dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022 r.

Tabela 3.



4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitora czynnika VIII przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 4.1, 4.2 oraz 5), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego.

4.1. Zasady leczenia hemofilii A

Ogólne zasady leczenia hemofilii A

Podstawowym celem opieki nad chorymi na hemofilię jest efektywne zapobieganie krwawieniom spowodowanym niedoborem czynnika krzepnięcia i leczenie krwawień, które już wystąpiły. W przypadku ciężkiej hemofilii podstawę terapii stanowi stosowanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia. W leczeniu hemofilii zastosowanie znajdują też desmopresyna i inne leki wspomagające, które nie zwiększają aktywności niedoborowego czynnika, ale wpływają korzystnie na hemostazę w innych mechanizmach [Oldenburg 2015, PSCH 2014, PTHiT 2016].

Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określane jest mianem profilaktyki, natomiast ich stosowanie w momencie pojawienia się krwawienia leczeniem na

⁵ Termin „hemofilia A niepowikłana inhibitorem” jest tożsamy z określeniem „hemofilia A bez inhibitora”, w niniejszej analizie określenia te są stosowane zamiennie

żądanie (ang. *on-demand*). Profilaktykę można sklasyfikować jako: pierwotną, wtórną, trzeciorzędową, okresową. Głównym celem profilaktyki jest utrzymanie poziomu czynnika krzepnięcia powyżej 1% normy. Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednak zmniejsza częstość występowania krwawień i może spowolnić progresję zwyrodnień stawów, jak również poprawić jakość życia chorych [Oldenburg 2015, PSCH 2014, PTHiT 2016].

W tabeli poniżej przedstawiono definicje różnych form leczenia substytucyjnego.

Tabela 4.
Rodzaje leczenia substytucyjnego stosowane w hemofilii A

Rodzaj leczenia substytucyjnego	Definicja
Epizodyczne (na żądanie)	Podanie koncentratu czynnika w celu zatrzymania krwawienia
Profilaktyka długoterminowa	
Pierwotna	Regularne, długoterminowe* wstrzyknięcia koncentratu FVIII, rozpoczęte przed: <ul style="list-style-type: none"> • pojawieniem się udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych stawów, określonych na podstawie badania fizykalnego i/lub badań obrazowych oraz • przed wystąpieniem drugiego epizodu jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu** u chorego przed ukończeniem 3. r.ż.
Wtórna	Regularne, długoterminowe* wstrzyknięcia koncentratu FVIII, rozpoczęte po: <ul style="list-style-type: none"> • wystąpieniu co najmniej 2 krwawień do dużych stawów** i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badań fizykalnych i badań obrazowych.
Trzeciorzędowa	Regularne, długoterminowe* wstrzyknięcia koncentratu FVIII, rozpoczęte po: <ul style="list-style-type: none"> • wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych badaniem fizykalnym i zdjęciami rentgenowskimi
Okresowa (krótkoterminowa)	Wstrzykiwanie niedoborowego czynnika w celach profilaktycznych (np. okres okołoperacyjny) przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku

*profilaktyka długoterminowa oznacza zamiar jej stosowania przez 52 tygodnie w roku i realizowanie jej przez co najmniej 45 tygodni w roku

**duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe oraz barkowe

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTHiT 2016 [PTHiT 2016]

Nie jest jednoznacznie ustalone, w którym momencie należy rozpocząć profilaktykę (przed pierwszym krwawieniem czy po pierwszym istotnym klinicznie krwawieniu), jednak nie ulega wątpliwości, że powinna być ona rozpoczęta we wczesnym dzieciństwie. Na ile jest to możliwe protokół powinien być zindywidualizowany i uwzględniać: wiek, dostęp żylny, fenotyp krwawienia (ciężki, łagodny), aktywność chorego, a także dostępność koncentratów czynnika krzepnięcia [Oldenburg 2015, PSCH 2014, PTHiT 2016].

W miarę możliwości chorzy powinni być leczeni w warunkach domowych. Taki rodzaj terapii daje możliwość najszybszego dostępu do czynnika krzepnięcia, co wpływa na szybkie zmniejszenie bólu i ograniczenie dysfunkcji miejsca, do którego nastąpiło krwawienie, a w dłuższej perspektywie ograniczenia niepełnosprawności i liczby hospitalizacji z powodu powikłań. Dodatkowo ze względu na większą swobodę podróżowania i aktywności fizycznej oraz rzadszą absencję w pracy wpływającą na zwiększenie stabilności zatrudnienia leczenie domowe wpływa pozytywnie na jakość życia chorych. Koncentraty czynników krzepnięcia oraz inne liofilizowane produkty doskonale nadają się do terapii domowej, ponieważ mogą być

bezpiecznie przechowywane w lodówce oraz są łatwe do rozpuszczenia. Mogą być one stosowane w warunkach domowych jako każdy rodzaj profilaktyki, jak również w leczeniu większości wylewów krwi do stawów i mięśni (krwawienia zagrażające życiu oraz związane z silnym bólem powinny być zawsze leczone w warunkach szpitalnych) [PSCH 2014, PTHiT 2016].

Profilaktyka, jest leczeniem kosztownym i jest ona możliwa, gdy w danym kraju na opiekę nad chorymi zostaną przeznaczony znaczne fundusze. W długim okresie czasu jest ona jednak opłacana, ze względu na eliminację znacznych kosztów związanych z leczeniem uszkodzeń stawów oraz poprawą jakości życia chorych.

Wyznacznikiem skuteczności profilaktyki długoterminowej jest brak krwawień oraz zmian zwyrodnieniowych w stawach. Regularna standaryzowana ocena przynajmniej raz na 12 miesięcy pozwala na długofalową ocenę chorego i rozpoznanie nowych lub potencjalnych problemów umożliwiając modyfikację planu leczenia [PSCH 2014, PTHiT 2016]. Do monitorowania przebiegu terapii wykorzystuje się przede wszystkim: wyniki badania fizykalnego, badań obrazowych oraz nadiru aktywności niedoborowego czynnika w osoczu. Dodatkowo istnieją specyficzne dla hemofilii skale oceny uszkodzenia i funkcjonowania stawów. W analizowanym problemie zdrowotnym istotna jest także ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia [PTHiT 2016].

LEKI HEMOSTATYCZNE NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANE W LECZENIU HEMOFILII A

Leki hemostatyczne stosowane w leczeniu hemofilii można zasadniczo podzielić na trzy kategorie:

- koncentraty czynników krzepnięcia;
- desmopresyna;
- leki wspomagające [PTHiT 2016, Szczeklik 2012].

Koncentraty czynników krzepnięcia

W hemofilii A zastosowanie znajduje koncentrat FVIII, może być on osoczopochodny lub rekombinowany.

Osoczopochodny koncentrat FVIII wytwarzany jest z puli osocza pobranego od dawców, a następnie oczyszczany przy wykorzystaniu chromatografii. Od 1986 roku dodatkowo obowiązkowo poddawany jest procedurom inaktywacji lub eliminacji wirusów.

Rekombinowany koncentrat FVIII wytwarzany jest metodami inżynierii genetycznej. Produkowany jest on przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen odpowiedniego

czynnika krzepnięcia, a następnie uwalniany do podłoża hodowlanego, oczyszczany metodami chromatografii immunopowinowactwa i stabilizowany za pomocą odpowiednich związków białkowych lub cukrowych. Podobnie jak czynnik osoczopochodny poddawany jest procedurze inaktywacji wirusów (do tej pory nie odnotowano ani jednego przypadku zakażenia podczas stosowania czynnika rekombinowanego). Dowody naukowe wskazują na podobną skuteczność preparatów osoczopochodnych i rekombinowanych. W zależności od zastosowanej technologii wytwarzania wyróżniamy 4 generacje rekombinowanych czynników krzepnięcia [PTHiT 2016, AOTMiT 2016a].

Desmopresyna

Desmopresyna jest pochodną hormonu antydiuretycznego. Stosowana jest u chorych na hemofilię A o łagodnym nasileniu. Mechanizm jej działania polega na stymulacji uwalniania FVIII i czynnika von Willebranda, które magazynowane są w śródbłonku naczyniowym osocza. Desmopresyna dostępna jest w postaci dożylniej i jako preparat do nosa. Stosowana jest w dawce 0,3 mg/kg mc., we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 min. Inhalacje donosowe stosowane są u dorosłych chorych w dawce 300 mg oraz u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg w dawce 150 mg. Desmopresyna w formie aerozolu donosowego jest lekiem z wyboru u chorych z łagodną hemofilią A, gdyż eliminuje konieczność udania się do szpitala w celu wykonania infuzji drogą pozajelitową, zmniejsza odsetek chorych pobierających świadczenia wynikające z niezdolności do pracy, a także poprawia jakość życia [Klukowska 2012, MZ 2023, PTHiT 2016]

Leki wspomagające

Terapie wspomagające są bardzo istotne, w szczególności kiedy koncentraty czynników krzepnięcia są ograniczone bądź niedostępne. Mogą one także obniżyć ilość wymaganego produktu leczniczego [Szczeklik 2012].

Stosuje się następujące leki wspomagające:

- leki antyfibrynolityczne – przydatne w hamowaniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego jak również krwawień z dróg rodnych u objawowych nosicielek hemofilii. W lecznictwie dostępne są kwas traneksamowy i kwas epsilon-aminokapronowy, mające właściwości hamujące fibrynolizę i stabilizujące skrzep [PSCH 2014, PTHiT 2016];
- środki hemostatyczne przeznaczone do stosowania miejscowego – stosowane są w celu wspomagania procesu krzepnięcia krwi poprzez wytworzenie rusztowania na którym powstanie skrzep oraz niewielkim ucisku powierzchni rany. Stosowane są gąbki

- żelatynowe, odwodniona celuloza, regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina oraz żele płytkowe [PTHiT 2016];
- środki przeciwbólowe – leczenie bólu, u chorych na hemofilię jest bardzo istotną kwestią z uwagi na fakt, że ból ostry i przewlekły są częstym problemem. Lekiem stosowanym z wyboru jest paracetamol, a w przypadku braku jego skuteczności stosowane są niektóre inhibitory cyklooksygenazy (np. celokoksyb, meloksykam, nimesulid) lub paracetamol i kodeina lub paracetamol i tramadol. Lekiem stosowanym jako trzeci wybór jest morfina (preferowane są preparatu o powolnym uwalnianiu) [PSCH 2014, PTHiT 2016].

4.2. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

4.2.1. Profilaktyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania profilaktycznego u chorych na hemofilię A bez inhibitora czynnika VIII.

Z uwagi na mnogość odnalezionych zagranicznych wytycznych klinicznych, podjęto decyzję o ograniczeniu ich opisu tylko do najnowszych – opublikowanych od 2016 roku. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu profilaktycznym chorych na hemofilię A bez inhibitora czynnika VIII.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁶	Rok wydania	Cel
MASAC	2023 [MASAC 2023]	Zalecenia dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu hemofilii i innych zaburzeniach krwawienia
MASAC	2022 [MASAC 2022]	Zalecenia dotyczące stosowania emicizumabu w hemofilii A z i bez inhibitora
AICE	2020 [AICE 2020]	Postępowanie w ciężkiej postaci hemofilii A bez inhibitora leczonej profilaktycznie emicizumabem
BSH	2020 [BSH 2020]	Postępowanie u dzieci i dorosłych w hemofilii A i B
NHC	2020 [NHC 2020]	Postępowanie w hemofilii
WFH	2020 [WFH 2020]	Postępowanie w hemofilii
AHCDO	2016 [AHCDO 2016]	Postępowanie w leczeniu hemofilii w Australii

Wytyczne polskie

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
PTOiHD ⁸	2022 [PTOiHD 2022]	Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B
PTHiT	2016 [PTHiT 2016]	Zasady postępowania w hemofilii A i B

Stosowanie profilaktyki pierwotnej jest rekomendowane u wszystkich chorych z hemofilią A. W przypadku młodzieży oraz dorosłych chorych uprzednio leczonych na żądanie, zaleca się indywidualne dobieranie dawkowania oraz częstości podawania FVIII w zależności od ciężkości choroby, fenotypu oraz stylu życia.

Przerwanie regularnego podawania koncentratu FVIII można rozważyć z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej jedynie u chorych z łagodną postacią hemofilii, u których nie występują żadne samoistne krwawienia. W tej grupie należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej. W wytycznych podkreśla się, że pomimo iż koszty profilaktyki są wysokie, jej stosowanie w porównaniu z leczeniem na żądanie, niesie ze

⁶ AHCDO – ang. *Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation*, australijska organizacja medyczna zajmująca się problemem hemofilii; MASAC – ang. *Medical and Scientific Advisory Council*, Komitet Doradczy ds. Medycznych i Naukowych; BSH – ang. *British Society for Haematology*, Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne; NHC – ang. *Nordic Hemophilia Council*, rada ds. postępowania w hemofilii obejmująca terytorium 5 krajów nordyckich; AICE – wł. *L'Associazione Italiana Centri Emofilia*, Stowarzyszenie ośrodków leczenia hemofilii we Włoszech; WFH – ang. *World Federation of Hemophilia*, Światowa Federacja Hemofilii

⁷ PTOiHD, Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej; PTHiT, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów

⁸ Wytyczne powstały na podstawie dokumentu wydanego przez WFH z 2020 roku

sobą znacząco lepszy efekt kliniczny, m.in. w odniesieniu do częstości krwawień, a tym samym ryzyka rozwoju artropatii wpływającej na jakość życia chorego oraz konieczność długoletniej terapii poważnych powikłań [NHC 2020, AICE 2020, PTHiT 2016].

Odnalezione wytyczne wskazują, iż koncentraty zawierające rekombinowany czynnik VIII (rFVIII) podawane w ramach profilaktyki powinny być terapią stosowaną z wyboru. **W wytycznych brytyjskich wskazano, iż rFVIII powinny być stosowane tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźne korzyści kliniczne.** Wytyczne AHCDO i AICE podkreślają wysoką skuteczność i bardzo korzystny profil bezpieczeństwa obecnie dostępnych rFVIII. W wytycznych AHCDO, MASAC, NHC jak i PTHiT preferowane jest stosowanie rFVIII względem osoczopochodnych FVIII ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych, szczególnie zakażenia parwowirusami oraz innymi wciąż nieznanymi patogenami krwiopochodnymi. Z kolei wytyczne AHCDO, AICE i WFH wskazują na możliwość skutecznej inaktywacji wirusów również w koncentratkach osoczopochodnych czynników VIII.

U chorych z hemofilią A stosowana może być również desmopresyna (DDAVP, ang. *1-desamino-8-D-arginine vasopressin*). Według wytycznych *MASAC 2023*, *PTOiHD 2022*, *NHC 2020* oraz *WFH 2020* lek ten może stanowić opcję terapeutyczną jedynie u chorych odpowiadających na leczenie tym lekiem z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby. Co więcej DDAVP nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 2. roku życia ze względu na skłonność do hiponatremii w tej grupie chorych [PTHiT 2016].

Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania kwasu traneksamowego (*AICE 2020*, *NHC 2020*, *WFH 2020*) i epsilon-aminokapronowego (*WFH 2020*) w kontrolowaniu powierzchniowych krwawień ze skóry i błon śluzowych oraz w chirurgii stomatologicznej (kwas epsilon-aminokapronowy wykazuje słabsze działanie i większą toksyczność). Należy zaznaczyć, że regularne stosowanie samego kwasu traneksamowego nie ma żadnej wartości w profilaktyce krwawień do stawów.

Organizacje takie jak MASAC, podobnie jak AHCDO oraz PTHiT nie zalecają stosowania krioprecypitatu z uwagi na wysokie ryzyko zakażenia wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności), HBV (ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B) oraz HCV (ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C), ponieważ krioprecypitat nie jest poddawany procedurom inaktywacji wirusów, co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Natomiast wytyczne WFH dopuszczają stosowanie krioprecypitatów, które zostały odpowiednio przebadane i/lub inaktywowane, w przypadku gdy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne. Również, stosowanie świeżo mrożonego osocza nie powinno stanowić opcji terapeutycznej dla chorych, jeśli dostępne są inne możliwości leczenia. W Polsce produkty te nie są również stosowane od wielu lat.

Najnowsze wytyczne kliniczne (NHC 2020, WFH 2020, MASAC 2022) wskazują na możliwość zastosowania emicizumabu jako alternatywy dla leczenia FVIII:

- u chorych, u których występują trudności z wdrożeniem i prowadzeniem leczenia i.v. koncentratami FVIII ze względu na problemy z dostępem żylnym, zmniejszone przestrzeganie zaleceń lub inne sytuacje utrudniające regularną terapię;
- u niemowląt w dowolnym okresie po urodzeniu;
- u chorych z niepowodzeniem indukowania tolerancji immunologicznej jako leczenie pierwszego wyboru w zapobieganiu krwawieniom.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy opis odnalezionych wytycznych klinicznych.

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia profilaktycznego hemofilii A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
MASAC 2023	Emicizumab	Podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem FVIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż w przypadku FVIII, a schematy profilaktyki dla emicizumabu obejmują dawkowanie co tydzień, co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie. W przypadku osób poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym wstępne doświadczenia sugerują, że standardowe dawki FVIII przed operacją i zmniejszające się dawki pooperacyjne mogą być bezpieczne i skuteczne, podczas gdy w przypadku niektórych mniejszych operacji odpowiednie mogą być niskie dawki lub brak FVIII.
MASAC 2022		<p>Należy omówić z chorymi emicizumab jako nową opcję terapeutyczną.</p> <p>U niemowląt należy rozważyć profilaktykę emicizumabem w dowolnym momencie po urodzeniu, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko krwotoku śródczaszkowego przed rozpoczęciem profilaktyki FVIII. W tym czasie profilaktyka emicizumabem powinna być rozważana jako opcja terapeutyczna w profilaktyce pierwotnej i wtórnej.</p> <p>Należy zauważyć, że obecnie istnieją ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania emicizumabu u niemowląt w wieku <6 miesięcy, a ekspozycja farmakokinetyczna jest prawdopodobnie mniejsza niż u starszych niemowląt i dzieci. Jednak zgromadzone doświadczenia z pojedynczych instytucji i sponsorowanych badań klinicznych potwierdzają profilaktyczną skuteczność emicizumabu u niemowląt.</p> <p>Dawki nasycające powinny być podawane pod nadzorem lekarza w celu sprawdzenia i obserwacji techniki samodzielnego podawania leku.</p> <p>Utrata skuteczności hemostatycznej powinna skutkować oceną pod kątem obecności przeciwciał przeciwleukowych.</p> <p>Emicizumab w monoterapii nie jest wskazany w przypadku poważnych zabiegów, w których obecne standardy mają na celu utrzymanie stężenia czynnika w normalnym zakresie przez okres kilku dni.</p>
PTOiHD 2022		Lek podaje się podskórnie, w schemacie raz w tygodniu, raz na 2 tygodnie lub raz na 4 tygodnie, jedynie w ramach leczenia profilaktycznego.
AICE 2020		Emicizumab jest zatwierdzony i refundowany do długoterminowej profilaktyki u chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>Podanie podskórne podczas pierwszych 4 tyg. leczenia zaleca się podawanie dawki nasycającej 3 mg/kg raz w tyg. Następnie chorzy mogą kontynuować leczenie dawkami podtrzymującymi: 1,5 mg/kg co tydzień, 3 mg/kg co 2 tygodnie lub 6 mg/kg co 4 tygodnie.</p> <p>Nie wymaga się dostosowania dawki w zależności od wieku chorego (pediatryczni lub w podeszłym wieku) lub chorób współistniejących (łagodne zaburzenia czynności nerek lub wątroby).</p> <p>Chorzy stosujący profilaktykę emicizumabem powinni zostać przeszkoleni w zakresie postępowania w domu w przypadku podejrzenia lub jawnego krwawienia. W przypadku wystąpienia objawów krwawienia lub nawet w przypadku podejrzenia krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym leczenie, szczególnie w przypadku krwawienia o ciężkim nasileniu.</p>
BSH 2020		<p>Emicizumab może być oferowany chorym na ciężką hemofilię bez inhibitora w wieku >2 lat jako alternatywa dla profilaktyki z użyciem FVIII. Zaleca się ostrożność przy rozważaniu stosowania emicizumabu w grupie wiekowej <2 lat.</p>
NHC 2020		<p>Emicizumab jest pierwszym nieczynnikiemowym produktem w profilaktyce u chorych z hemofilią A bez inhibitora. Podawany s.c. raz w tygodniu co 2 lub 4 tygodnie. Stan stacjonarny osiągnąć jest po pierwszym miesiącu od podania dawki nasycającej. Emicizumab nie może być stosowany w monoterapii – chorzy potrzebują uzupełniającego leczenia FVIII na żądanie w przypadku krwawień przebijających, urazów lub operacji.</p> <p>U chorych z niepowodzeniem indukowania tolerancji immunologicznej emicizumab może być rozważany jako leczenie pierwszego wyboru w zapobieganiu krwawieniom.</p>
WFH 2020		<p>W przypadku chorych z hemofilią A bez inhibitora zaleca się stosowanie emicizumabu w regularnej profilaktyce.</p> <p>Osoby z hemofilią A stosujące profilaktycznie emicizumab mogą rozpocząć terapię domową po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych.</p> <p>Podskórna droga podawania emicizumabu już teraz ułatwia rozpoczęcie profilaktyki u chorych pediatrycznych w bardzo młodym wieku i bez konieczności stosowania urządzeń centralnego dostępu żylnego (CVAD). Emicizumab umożliwia rozpoczęcie profilaktyki po urodzeniu w celu zapewnienia ochrony noworodkom i niemowlętom, u których niedawno zdiagnozowano ciężką postać hemofilii A; konieczne są jednak dalsze badania u niemowląt w wieku poniżej 1 roku.</p> <p>Emicizumab nie jest przeznaczony do leczenia ostrych epizodów krwawienia.</p> <p>W przypadku chorych, u których dostęp żylny jest problematyczny, należy rozważyć nieczynnikiemową terapię zastępczą, którą można podawać podskórnie (tj., emicizumab).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		U chorych z ciężkim fenotypem hemofilii A bez inhibitora profilaktyka emicizumabem zapobiega <i>hemarthrosis</i> , spontanicznym i przełomowym krwawieniem.
MASAC 2023	Rekombinowane czynniki VIII	Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII (rFVIII), są zalecanym leczeniem z wyboru dla chorych z hemofilią A. Możliwym wyjątkiem od tego zalecenia są nowo zdiagnozowane osoby, u których należy rozważyć rozpoczęcie leczenia produktem FVIII/czynnikiem von Willebranda pochodzącym z osocza.
BSH 2020		Wybór produktu zastępującego czynnik musi obejmować wspólne podejmowanie decyzji z osobą chorą na hemofilię i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym [1C]. Zamiana produktów czynnika zastępczego może być przeprowadzona u chorych z ponad 150 dniami ekspozycji i bez wcześniejszego inhibitora [1C]. Rekombinowane produkty FVIII powinny być stosowane zgodnie z opublikowanymi wytycznymi i tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźne korzyści kliniczne [1C].
NHC 2020		Stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia jest preferowaną formą terapii względem osoczopochodnych FVIII (jeśli są dostępne). Leczenie profilaktyczne powinno się rozpocząć u dzieci w pierwszym roku życia, przed wystąpieniem krwawienia do stawu.
WFH 2020		Nie preferuje się rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia pochodzących z osocza. Wybór między tymi klasami produktów musi być dokonany zgodnie z lokalnymi kryteriami, w tym dostępnością, kosztami i preferencjami chorego.
AHCDO 2016		Rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia stanowią preferowaną opcję terapeutyczną w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A względem czynników osoczopochodnych.
PTHIT 2016		Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nieopisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych, preferowaną opcją leczenia jest podawanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza dzieci oraz wszystkich chorych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. Za najbardziej właściwą dawkę FVIII w hemofilii A uważa się 50 j.m./kg, co 3-5 dni lub dawkę 25-50 j.m./kg podawaną 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień (w ramach profilaktyki długoterminowej). Dawkę można dostosowywać na podstawie oceny skuteczności u danego chorego w zakresie 25-65 j.m./kg. W niektórych przypadkach konieczne jest podawanie czynnika częściej (szczególnie u młodszych chorych). Możliwe jest stosowanie czynnika w dawce 65 j.m./kg raz w tygodniu (decyzja lekarza).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>U każdego chorego z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej, wtórnej lub trzeciorzędowej profilaktyki krwawień. U części chorych objętych długoterminową profilaktyką krwawień z łagodną postacią hemofilii, u których nie występują żadne samoistne krwawienia, można rozważyć zakończenie regularnego wstrzykiwania koncentratu FVIII z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej. W tej grupie chorych należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej.</p> <p>U każdego chorego z ciężką hemofilią, który przeżył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę z zastosowaniem koncentratu FVIII.</p>
MASAC 2023	Osoczo pochodne czynniki VIII	Istnieje niewielka szansa na przeniesienia wirusa HIV lub wirusa zapalenia wątroby typu B i C przy zastosowaniu obecnie wprowadzonych do użycia preparatów. Wcześniej odnotowano, że stosowanie koncentratów zawierających osoczo pochodny czynnik VIII wiąże się z ryzykiem zakażenia wirusami od dawcy, w szczególności wirusami bez otoczki lipidowej, tj. parwowirus B19 oraz wirus zapalenia wątroby typu A. Dodatkowe etapy wprowadzone do procesu produkcji, takie jak nanofiltracja, zmniejszają ryzyko wystąpienia wymienionych infekcji wirusowych.
MASAC 2022		<p>Kontynuacja profilaktyki FVIII w czasie tygodnia po rozpoczęciu podawania emicizumabu jest powszechnym i rozsądnym podejściem. Biorąc jednak pod uwagę, że poziomy emicizumabu w stanie stacjonarnym są osiągane dopiero po 4 cotygodniowych dawkach 3 mg/kg, rozsądne może być kontynuowanie profilaktyki FVIII u wybranych osób na podstawie historii krwawień i poziomu aktywności fizycznej, dopóki nie będą one gotowe do rozpoczęcia dawkowania podtrzymującego.</p> <p>U niemowląt w dowolnym momencie po urodzeniu profilaktyka FVIII powinna być rozważana jako opcja terapeutyczna w profilaktyce pierwotnej i wtórnej.</p> <p>Wszystkie koncentraty FVIII (osoczo pochodne i rekombinowane o standardowym okresie półtrwania i przedłużonym okresie półtrwania) mogą być stosowane w przypadku krwawień przełomowych. Dawkowanie powinno być zgodne z tymi samymi zaleceniami, co w przypadku, gdy chory otrzymywał terapię zastępczą FVIII.</p> <p>Leki przeciw fibrynolityczne mogą być stosowane w połączeniu z koncentratami FVIII, gdy jest to klinicznie wskazane w przypadku krwawienia z błon śluzowych lub drobnych zabiegów w jamie ustnej.</p>
PTOiHD 2022		<p>Czynniki krzepnięcia w dawce do 700 j./kg m.c./28 dni w zależności od wyników indywidualnej analizy farmakokinetyki brakującego czynnika krzepnięcia oraz od aktualnej aktywności ruchowej chorego dziecka.</p> <p>Chorym z ciężkim fenotypem hemofilii A zaleca się profilaktykę koncentratami czynnika krzepnięcia (o standardowym lub wydłużonym okresie półtrwania) według ich indywidualnych potrzeb i stylu życia, w dawkach i odstępach między dawkami, które</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>pozwalają na wystarczającą aktywność niedoborowego czynnika przez cały czas, aby zapobiec wylewom krwi do stawów oraz krwawieniom samoistnym i przetłumającym.</p>
AICE 2020		<p>Zaleca się utrzymywanie regularnych wlewów FVIII przez co najmniej tydzień po rozpoczęciu leczenia emicizumabem.</p> <p>U chorych z wyższym ryzykiem krwawienia ze względu na indywidualny fenotyp, stan stawów, aktywność fizyczną i styl życia profilaktyka FVIII może być kontynuowana nawet do zakończenia podawania 4-tygodniowej dawki nasycającej emicizumabu.</p> <p>FVIII należy podawać w celu zapobiegania krwawieniom, gdy konieczne są procedury inwazyjne lub duże/małe interwencje chirurgiczne, zgodnie z określonym ryzykiem krwawienia.</p> <p>Wszystkie dostępne koncentraty FVIII, zarówno standardowe, jak i o przedłużonym okresie półtrwania, mogą być stosowane do leczenia krwawień przełomowych lub hemostatycznego pokrycia inwazyjnych zabiegów/operacji. Dawkowanie koncentratu FVIII powinno być takie samo (co najmniej 2-3 dawki po 50 j./kg), jak zwykle zalecane u osób z hemofilią A, zwłaszcza przy pierwszym podaniu.</p> <p>W przypadku krwawień zagrażających życiu (np. krwawienia wewnątrzczaszkowe) lub krwawień o ciężkim nasileniu mogących powodować niepełnosprawność w zależności od miejsca (np. krwawienia z mięśni z wysokim ryzykiem zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia z górnych dróg oddechowych), podanie FVIII musi nastąpić w odpowiednim czasie i w odpowiedniej dawce początkowej zalecanej w zależności od rodzaju krwawienia.</p>
BSH 2020		<p>Profilaktyka przez całe życie powinna być standardem opieki i należy do niej zachęcać [1C].</p> <p>Istnieją różne podejścia do rozpoczynania profilaktyki u małych dzieci. Można ją rozpocząć od standardowej pełnej dawki, tj. 20-40 j.m./kg w kolejne dni i dostosować ją do zapobiegania krwawieniom. Alternatywnie, można ją wprowadzać ze zmniejszoną częstotliwością, zwiększając do pełnej dawki tak szybko, jak to możliwe lub w oparciu o fenotyp krwawienia. To drugie podejście może pozwolić na uniknięcie konieczności stosowania CVAD, ale prawdopodobnie nie zapewni optymalnej ochrony przed krwawieniem, co może mieć konsekwencje dla długoterminowego zdrowia stawów.</p> <p>Profilaktykę rozpoczętą ze zmniejszoną częstotliwością należy jak najszybciej zwiększyć do pełnej profilaktyki i natychmiast w przypadku wystąpienia przełomowej hemarthrosis [1C].</p> <p>Droga podania powinna być uzgodniona z rodzicem/opiekunem, w zależności od łatwości dostępu żylnego, przestrzegania zaleceń przez dziecko, umiejętności technicznych i okoliczności społecznych [2C].</p>
NHC 2020		<p>Profilaktykę rozpoczyna się od podania standardowej dawki FVIII około 25 j.m./kg raz lub 2 razy w tygodniu. Celem jest profilaktyka na pełną skalę z zastosowaniem standardowego FVIII w dawce 20-40 j.m./kg co drugi dzień lub co najmniej trzy razy</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>w tygodniu. Dawka jest dostosowywana w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka na kg masy ciała może być często obniżana wraz z wiekiem.</p> <p>FVIII o przedłużonym czasie półtrwania można rozważyć w celu poprawy wartości minimalnych. U mniej aktywnych chorych można rozważyć zastosowanie FVIII przedłużonym czasie półtrwania w celu zmniejszenia częstotliwości wstrzyknięć. Przy przechodzeniu na produkty o przedłużonym czasie półtrwania zaleca się pomiar farmakokinetyki.</p>
WFH 2020		<p>W przypadku chorych pediatrycznych z ciężką hemofilią A, zaleca się wczesne rozpoczęcie profilaktyki koncentratami czynników krzepnięcia (standardowymi lub o przedłużonym okresie półtrwania FVIII) przed wystąpieniem choroby stawów, a najlepiej przed ukończeniem 3 roku życia, w celu zapobiegania spontanicznym i przełomowym krwawieniom, w tym wylewów krwi do stawu (<i>hemarthrosis</i>), które mogą prowadzić do choroby stawów.</p> <p>W przypadku chorych z ciężkim fenotypem hemofilii A zaleca się profilaktykę koncentratami czynników krzepnięcia (o standardowym lub przedłużonym okresie półtrwania) w dawce i odstępach czasowych (zależnych od właściwości farmakokinetycznych koncentratu czynnika krzepnięcia), które pozwalają im przez cały czas mieć wystarczającą ilość krążącego czynnika, aby zapobiec <i>hemarthrosis</i> oraz spontanicznym i przełomowym krwawieniom, w oparciu o ich indywidualne potrzeby i styl życia oraz zachować funkcje układu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>W przypadku chorych z ostrym bólem spowodowanym krwawieniem do stawu lub mięśnia, zaleca się natychmiastowe podanie koncentratów czynników krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia, leków przeciwbólowych i środków wspomagających, takich jak unieruchomienie, ucisk i szynowanie w celu zminimalizowania bólu (jeśli wskazane).</p>
PTHIT 2016		<p>Obecnie bezpieczeństwo stosowania czynników osoczopochodnych jest oceniane jako wysokie. Jednakże w dalszym ciągu istnieje ryzyko zakażenia prionami z uwagi na fakt, iż nie są dostępne testy laboratoryjne pozwalające na ich wykrycie oraz metody ich eliminacji/inaktywacji. Ponadto, nadal w koncentratkach osoczopochodnych możliwe jest występowanie wirusów bez otoczki lipidowej, tj. wirus zapalenia wątroby typu A czy parwowirus B19. Dlatego też najlepszym sposobem zminimalizowania ryzyka zakażeń jest stosowanie rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia.</p>
MASAC 2023		<p>Nie zaleca się stosowania krioprecypitatu z uwagi na wysokie ryzyko zakażenia wirusem HIV, HBV oraz HCV.</p>
WFH 2020	Krioprecypitat	<p>Chorym należy zapewnić dostęp do krioprecypitatów, które zostały odpowiednio przebadane i/lub inaktywowane, jeśli koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne.</p> <p>W leczeniu hemofilii A krioprecypitat jest lekiem preferowanym w stosunku do świeżo mrożonego osocza (FFP, ang. <i>fresh frozen plasma</i>).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Krioprecypitat i świeżo mrożone osocze nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów, takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami, co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Worek krioprecypitatu wykonany z 1 jednostki FFP (200-250 ml) może zawierać 70-80 jednostek FVIII w objętości 30-40 ml.
PTHiT 2016		Nie poddany procedurom inaktywacji wirusów krioprecypitat nie powinien być stosowany w leczeniu substytucyjnym hemofilii.
WFH 2020	Świeżo mrożone osocze (FFP)	Chorym należy zapewnić dostęp do FFP, które zostało odpowiednio przebadane i/lub inaktywowane wirusem, jeśli koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne Ponieważ świeżo mrożone osocze zawiera wszystkie czynniki krzepnięcia, jest ono czasami stosowane w leczeniu niedoborów czynników krzepnięcia. Świeżo mrożone osocze nie jest zalecaną formą leczenia z wyboru u chorych, jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że jest to nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia. Akceptowalna dawka początkowa wynosi 15–20 ml/kg.
PTHiT 2016		Nie poddane procedurom inaktywacji wirusów świeżo mrożone osocze nie powinno być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii.
MASAC 2023	Desmopresyna (DDAVP) – w ramach leczenia wspomagającego	Desmopresyna (podawana parenteralnie lub donosowo) może być stosowana u chorych z łagodną postacią hemofilii A powyżej 2. roku życia, u których zaobserwowano wzrost stężenia czynnika VIII po terapii DDAVP. U wszystkich chorych należy zwrócić szczególną uwagę na ograniczenie płynów, ponieważ nadmierne spożycie wody może prowadzić do hiponatremii i drgawek.
PTOiHD 2022		W łagodnej postaci hemofilii A zamiast substytucji koncentratami czynników zaleca się podawanie DDAVP. Lek ten podaje się w dawce >0,3µg/kg m.c., rozcieńczony w 50-100 ml 0,9% NaCl, we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 min.
NHC 2020		DDAVP może stanowić alternatywę dla terapii zastępczej czynnikami, u chorych z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A.
WFH 2020		W przypadku chorych z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A i nosicieli hemofilii A, WFH zaleca rozważenie DDAVP jako opcji leczenia.
PTHiT 2016		Nie powinno się stosować DDAVP u dzieci poniżej 2. r.ż., ponieważ występuje u nich częściej niż w starszym wieku skłonność do hiponatremii.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
AICE 2020	Kwas traneksamowy – w ramach leczenia wspomagającego	W przypadku łagodnego urazu lub krwawienia środki miejscowe (ucisk, przykładanie lodu, miejscowa hemostaza, miejscowe środki przeciw fibrynolityczne) mogą być wystarczające do zapobiegania lub zatrzymania krwawienia. Kwas traneksamowy podawany pozajelitowo (10 mg/kg mc. i.v.), p.o. (15-25 mg/kg mc.) 3 razy dziennie lub miejscowo może być z powodzeniem stosowany w celu opanowania krwawienia z błon śluzowych, tj. krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł (płukanie jamy ustnej 1 g przez 2 min. x 4/dobę), z wyjątkiem makrohematurii, w przypadku której leki przeciw fibrynolityczne są zasadniczo przeciwwskazane.
NHC 2020		Kwas traneksamowy zwiększa stabilność skrzepu i jest stosowany jednocześnie z wymianą czynnika krzepnięcia w celu poprawy hemostazy w hemofilii bez inhibitora.
WFH 2020		Zaleca się stosowanie leków przeciw fibrynolitycznych (np. kwas traneksamowy) samodzielnie lub jako leczenie uzupełniające, szczególnie w przypadku kontrolowania krwawień z błon śluzowych i inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.
WFH 2020	Kwas epsilon-aminokapronowy – w ramach leczenia wspomagającego	Zaleca się stosowanie leków przeciw fibrynolitycznych (np. kwas epsilon aminokapronowy) samodzielnie lub jako leczenie uzupełniające, szczególnie w przypadku kontrolowania krwawień z błon śluzowych i inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

BSH 2020

Do oceny poziomów dowodów i siły zaleceń wykorzystano *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*

4.2.2. Leczenie krwawień

W niniejszym rozdziale opisano podstawowe zasady leczenia krwawień u chorych na hemofilię A na podstawie polskich wytycznych wydanych przez PTOiHD w 2022 roku oraz PTHiT w 2016 roku.

Tabela 6.
Opis polskich wytycznych dotyczących leczenia krwawień u chorych na hemofilię A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
PTOiHD 2022	W przypadku wystąpienia krwawienia u dzieci z ciężką postacią hemofilii A w trakcie profilaktyki interwencyjnie należy stosować ten sam preparat VIII czynnika krzepnięcia co w profilaktyce .
	U dzieci z umiarkowaną i łagodną postacią hemofilii A standardem postępowania jest leczenie krwawień na żądanie.
	We wszystkich przypadkach krwawień zewnętrznych, krwawienia ze śluzówek jamy ustnej, po ekstrakcjach zębów, krwawienia z nosa itp., w terapii wspomagającej u chorych z ciężkimi skazami krwotocznymi stosowane są leki antyfibrynolityczne. Takim lekiem jest kwas traneksamowy dostępny w postaci ampułki i.v. 1 g, tabletki 0,5 g, ampułki do picia 1 g/10 ml. Stosowany w dawce 20 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 5-7 dni.
	Aby zapewnić miejscową hemostazę, wykorzystuje się m.in. spongostan (głównie przy krwawieniu z nosa), kleje fibrynowe (przy ekstrakcji zęba), żełe płytkowe i inne.
PTHiT 2016	W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów.
	Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych . Zalecenie to dotyczy wszystkich chorych niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.
	W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda.
	Lekiem hemostatycznym z wyboru <u>w leczeniu krwawień u chorych na łagodną hemofilię A jest desmopresyna</u> . Jeśli odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca lub występują przeciwwskazania do stosowania desmopresyny, lub pojawiają się działania niepożądane po jej zastosowaniu, włącza się leczenie substytucyjne.
	<u>Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone i krioprecypitat nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii</u> , chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.
	<u>W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo.</u>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>W chwili, kiedy ukończono formułowanie wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu został zarejestrowany w UE w listopadzie 2015 r.</p>
	<p>U każdego chorego z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień.</p>
	<p>U każdego chorego z ciężką hemofilią A u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej.</p>
	<p>U każdego chorego na ciężką hemofilią A lub B z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień.</p>
	<p>U części chorych objętych długoterminową profilaktyką krwawień, u których nie występują żadne samoistne krwawienia i których fenotyp krwotoczny określa się jako łagodny, można rozważyć zakończenie regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej. U chorych takich należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej, kiedy ryzyko wystąpienia krwawień zwiększa się.</p>
	<p>Jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają pojawiać się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Powrót do długoterminowej profilaktyki jest szczególnie wskazany, gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcie pracy zawodowej.</p>
	<p>Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii A podawanie FVIII w dawce 25–50 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień. U części chorych dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część chorych będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania.</p>
	<p>Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia).</p>
<p>Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia, należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) albo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u chorych nieobjętych profilaktyką. Częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności zastosowanej formy terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. Dodatkowo, należy w takiej sytuacji upewnić się, że nie doszło do pojawienia się inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia. Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb chorego, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego chorego. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów.</p> <p>Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii.</p> <p>W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki chorzy powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 miesięcy) badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W tym celu należy oceniać stan narządu ruchu badaniem fizykalnym, notować wszystkie epizody krwawień w trakcie stosowania profilaktyki oraz analizować ich potencjalne przyczyny tak, aby modyfikując schemat profilaktyki, można było skuteczniej im zapobiegać. Oceniać należy stosowanie się chorego (rodziców chorego) do wymogów schematu profilaktyki. Nieprzestrzeganie zasad profilaktyki może być przyczyną jej nieskuteczności. Okresowo należy oceniać najniższą aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego poddawanego długoterminowej profilaktyce.</p> <p><u>Nowoczesne leczenie hemofilii, niezależnie od tego, czy polega na profilaktyce, czy na stosowaniu koncentratów w trybie „na żądanie”, opiera się na terapii domowej.</u> Początkowo rodzice, a następnie sami chorzy powinni nabyć umiejętności wykonywania dożylnych wstrzyknięć koncentratów czynników krzepnięcia.</p> <p>W przypadku często nawracających krwawień do określonego stawu lub mięśnia u chorego z hemofilią A nieobjętego pierwotną, wtórną ani trzeciorzędową profilaktyką należy zastosować przez kilka tygodni lub miesięcy regularne wstrzyknięcia FVIII w celu zahamowania krwawień. W okresie krótkoterminowej profilaktyki należy stosować fizjoterapię, która przyspiesza powrót do zdrowia. Dodatkowo należy poinstruować chorego, że optymalnym postępowaniem może być rozpoczęcie długoterminowej profilaktyki krwawień.</p> <p>U każdego chorego z ciężką hemofilią A który przeżył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową profilaktykę z zastosowaniem koncentratu FVIII.</p> <p>Z chwilą wprowadzenia do lecznictwa w Polsce koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, Grupa ds. Hemostazy PTHiT ogłosi swoje stanowisko w sprawie ich wykorzystania w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A.</p>

5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i finansowanie opcji terapeutycznych ze środków publicznych

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

- *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023;*
- *Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) – Załącznik B.15.*

Jako standardowe postępowanie prowadzone jest tzw. leczenie domowe hemofilii. Chorzy koncentrat czynnika krzepnięcia do leczenia profilaktycznego lub „na żądanie” otrzymują do domu. Koncentraty dostarczane są w postaci liofilizowanej w fiolce w zestawie do wstrzyknięć, który zawiera rozpuszczalnik, urządzenie ułatwiające rozpuszczenie i pobranie koncentratu do strzykawki oraz wenflon umożliwiający dożylną podanie leku. Chory okresowo kontaktuje się z lokalnym ośrodkiem leczenia hemofilii (najczęściej jest to klinika lub oddział hematologii). W warunkach domowych jest leczona większość krwawień do stawów i niepowikłane krwawienia do tkanek miękkich [Zawilska 2017, PSCH 2014].

W *Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne* wskazano 15 ośrodków leczenia hemofilii dla dorosłych i 15 ośrodków dla dzieci [MZ 2023].

W poniższych rozdziałach zamieszczono szczegółowy opis organizacji systemu opieki nad chorymi na hemofilię A w Polsce.

5.1. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne

Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 – 2023 [MZ 2023] stanowi kontynuację części zadań realizowanych w latach 2005-2018 w ramach *Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011* i *Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2012-2018*, w zakresie zakupu koncentratów czynników krzepnięcia.

Główne cele programu na lata 2019 – 2023 to zapewnienie opieki i poprawa standardu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne [MZ 2023].

Cele szczegółowe programu to:

1. Poprawa jakości życia osób chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, zmniejszenie chorobowości poprzez objęcie opieką w specjalistycznych ośrodkach dedykowanych tej grupie chorych [MZ 2023].
2. Zaopatrzenie w leki niezbędne dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, poprawa jakości obsługi tej grupy chorych poprzez zmniejszenie uciążliwości związanych z odbiorem produktów leczniczych, celem prowadzenia profilaktyki i leczenia domowego [MZ 2023].
3. Wzmocnienie nadzoru nad stosowaniem produktów leczniczych u ww. grupy chorych, skoordynowanie działań na szczeblu ogólnopolskim oraz podniesienie wiedzy personelu medycznego zaangażowanego w sprawowanie specjalistycznej opieki nad tą grupą chorych oraz monitorowanie leczenia z wykorzystaniem rejestru medycznego chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne [MZ 2023].

Chorzy z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem mogą być zakwalifikowani do *Narodowego Programu* w ramach:

- leczenia krwawień w warunkach domowych (moduł I, moduł II);
- profilaktyki (niezależnie od wieku – moduł I);
- leczenia ambulatoryjnego (moduł I, moduł II);
- leczenia szpitalnego (moduł I, moduł II) [MZ 2023].

Celem modułu I *Narodowego Programu* jest zapewnienie następujących produktów leczniczych dostępnych niezależnie od wieku chorego:

- koncentratu czynnika VIII⁹;
- koncentratu czynnika IX¹⁰;
- koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1;

⁹ Przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia VIII osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

¹⁰ Przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia IX osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

- koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC¹¹;
- koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC);
- koncentratu czynnika VII;
- koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa;
- koncentratu fibrynogenu;
- koncentratu czynnika XIII;
- desmopresyny dożylniej;
- desmopresyny donosowej [MZ 2023].

Cele modułu II obejmują:

- Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.
- Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym chorych, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczopochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).
- W przypadku dorosłych chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX (nie dotyczy pkt powyżej) warunkiem dostępu do leczenia rekombinowanymi czynnikami jest weryfikacja przez lekarza z ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i wydanie opinii Radzie Programu oraz ostateczna kwalifikacja przez Radę Programu [MZ 2023].

III moduł *Narodowego Programu* dotyczy choroby von Willebranda lub nabytego zespołu von Willebranda [MZ 2023].

Celem IV modułu *Narodowego Programu* jest zaś zapewnienie czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla chorych wskazanych przez Radę Programu [MZ 2023].

¹¹ ang. *activated prothrombin complex concentrates* – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny

Kryteria kwalifikacji do modułu IV obejmują spełnianie łącznie dwóch kryteriów:

- wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu;
- opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku;
- dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji chorych do wybranej terapii i zaakceptowane przez MZ [MZ 2023].

Moduł IVa ma na celu zapewnienie produktów emicizumabu, dla chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII [MZ 2023].

Kryteria kwalifikacji do modułu IVa obejmują spełnianie łącznie dwóch kryteriów:

- zgłoszenie chorych do Rady Programu;
- obecność inhibitora czynnika VIII w hemofilii A,
- próba wywołania immunotolerancji zakończona niepowodzeniem lub wystąpienie przeciwwskazań do tego typu leczenia [MZ 2023].

Natomiast celem modułu IVb jest zapewnienie wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII [MZ 2023].

Kryteria kwalifikacji do modułu IVb obejmują:

- rozpoznanie lub podejrzenie nabytej hemofilii A [MZ 2023].

Dorośli chorzy leczeni w ramach *Narodowego Programu* uzyskali możliwość stosowania leczenia profilaktycznego w 2014 roku, natomiast od 2016 r. profilaktyką mogą być objęci również chorzy z hemofilią powikłaną inhibitorem [MZ 2023].

W ramach *Narodowego Programu Zakup* produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne będzie dokonywany, przez Narodowe Centrum Krwi (NCK), za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX będą kupowane bez różnicowania na produkty osoczopochodne i rekombinowane oraz bez preferencji za czas działania, z zastrzeżeniem – koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci, będą kupowane za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, we wspólnych postępowaniach o udzielenie zamówień publicznych przez Narodowe Centrum Krwi oraz jednostkę koordynującą program lekowy „*Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B*”. Celem wspólnych przetargów będzie koordynacja metod zakupu produktów leczniczych w obydwu programach, przede wszystkim zakup tych samych produktów leczniczych dla dzieci

w obydwu programach, a także z uwzględnieniem możliwości zapewnienia takich samych usług towarzyszących [MZ 2023].

W postępowaniach o udzielenie zamówienia publicznego, będą stosowane odpowiednie kryteria oceny ofert lub wymagania, celem uzyskania zestawów do podawania koncentratów czynników krzepnięcia poprzez port dla wszystkich chorych z założonym portem, w ramach serwisu posprzedażowego [MZ 2023].

Zakupione koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresyna będą przekazywane przez NCK na podstawie stosownych umów do RCKiK (Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa), a emicizumab ośrodkom leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. Monitorowanie i ewaluacja będzie prowadzona przez NCK i Radę Programu [MZ 2023].

W ramach Programu finansowane będą niżej wymienione działania:

- opieka nad chorymi przez utworzone ośrodki leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych, w ramach interwencji *„Powołanie i funkcjonowanie ośrodków leczenia hemofilii i pokrewne skazy krwotoczne i objęcie pacjentów kompleksową opieką w tych ośrodkach”*;
- szkolenia w ramach interwencji *„Powierzenie funkcji konsultacyjnej i szkoleniowej”*;
- interwencja *„Powołanie i funkcjonowanie Rady Programu”*;
- interwencja *„Zakupy produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne oraz zapewnienie pacjentom zakupionych produktów leczniczych zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wyłączenia”*;
- interwencja *„Utworzenie i prowadzenie systemu obsługi pacjenta chorego na hemofilię, w tym rejestru medycznego chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne”* [MZ 2023].

Program zostanie sfinansowany z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia z części 46 – Zdrowie, działu – 851 – Ochrona zdrowia, rozdziału 85149 – Programy polityki zdrowotnej oraz z innych źródeł wynikających z przepisów prawa [MZ 2023].

5.2. Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B

Program lekowy: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powstał w 2008 roku. Składa się on z 3 modułów, które dotyczą różnych rodzajów leczenia substytucyjnego.

Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień

Moduł profilaktyki pierwotnej został podzielony na 3 części: pierwsza obejmuje dzieci wcześniej leczone, u których następuje zachowanie ciągłości leczenia, druga obejmuje wyłącznie chorych nowozdiagnozowanych, natomiast trzecia obejmuje dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego [PL B.15.].

U chorych wcześniej leczonych (w ramach zachowania ciągłości leczenia) stosowane są osoczo pochodne czynniki krzepnięcia lub rekombinowane czynniki krzepnięcia pierwszej generacji lub rekombinowane czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu¹². W praktyce w tej populacji chorych w ostatnich latach stosowane są jedynie osoczo pochodne czynniki krzepnięcia, ponieważ wygrywają one w przetargach [PL B.15.].

W populacji chorych nowozdiagnozowanych zastosowanie znajdują rekombinowane czynniki krzepnięcia co najmniej II generacji lub o przedłużonym działaniu. Są one preferowaną opcją terapeutyczną z uwagi na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nieopisanych). Mając na względzie, iż czynniki rekombinowane stosowane są u wszystkich chorych nowozdiagnozowanych, z czasem odsetek chorych stosujących ten rodzaj FVIII względem chorych stosujących czynniki osoczo pochodne będzie się zwiększał [PL B.15.].

U chorych , u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego stosowane są natomiast osoczo pochodne czynniki krzepnięcia lub rekombinowane czynniki krzepnięcia oraz rekombinowane czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu [PL B.15.].

Profilaktyka wtórna

W ramach modułu profilaktyki wtórnej leczone są dzieci chore na hemofilię A (niezależnie od stopnia nasilenia), u których wstąpiły już wylewy krwi do stawów. Chorym podawane są osoczo pochodne czynniki krzepnięcia lub rekombinowane czynniki krzepnięcia oraz również o przedłużonym działaniu. Podobnie jak w przypadku profilaktyki pierwotnej, sprowadza się to ostatecznie do stosowania wyłącznie osoczo pochodnych czynników krzepnięcia, wygrywających przetargi [PL B.15.].

W przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego chorym podawane są osoczo pochodne czynniki krzepnięcia lub rekombinowane czynniki krzepnięcia oraz również o przedłużonym działaniu [PL B.15.].

¹² Rurioctocog alfa pegol – można stosować u chorych ≥ 12 r.ż.

Program wywoływania tolerancji immunologicznej

Dotyczy on dzieci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym inhibitorem (powyżej 5 j.B. oraz o mianie niższym lub równym 5 j.B. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Kwalifikacja do tej części programu odbywa się na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. W programie wywoływania tolerancji immunologicznej mogą również uczestniczyć chorzy uprzednio zakwalifikowani do programu (którzy zakończyli w nim udział z powodu wystąpienia inhibitora), jeśli stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.¹³ [PL B.15.].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę kryteriów włączenia i rodzajów leczenia substytucyjnego stosowanego w Programie lekowym.

Tabela 7.

Charakterystyka kryteriów włączenia i rodzajów leczenia substytucyjnego stosowanego w Programie lekowym*

Moduł	Populacja	Leczenie substytucyjne
Pierwotna profilaktyka krwawień	<ul style="list-style-type: none"> dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia ciężka postać hemofilii A poziomi aktywności FVIII równym lub poniżej 1% poziomu normalnego 	<ul style="list-style-type: none"> koncentrat osoczopochodnego (ludzkiego) FVIII koncentrat rekombinowanego FVIII pierwszej generacji rekombinowane czynniki krzepnięcia lub rekombinowane czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu¹⁴
	<ul style="list-style-type: none"> nowozdiagnozowane dzieci ciężka postać hemofilii A wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia 	<ul style="list-style-type: none"> koncentrat rekombinowanego FVIII minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu¹⁵
	<ul style="list-style-type: none"> dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego 	<ul style="list-style-type: none"> koncentrat osoczopochodnego (ludzkiego) FVIII koncentrat rekombinowanego FVIII pierwszej generacji koncentrat rekombinowanego FVIII o przedłużonym działaniu

¹³ W 2010 roku wprowadzono do programu rekombinowane FVIII

¹⁴ Rurioctocog alfa pegol – można stosować u chorych ≥ 12 r.ż.

¹⁵ Rurioctocog alfa pegol – można stosować u chorych ≥ 12 r.ż.

Moduł	Populacja	Leczenie substytucyjne
Wtórna profilaktyka krwawień	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia • hemofilia A (niezależnie od nasilenia) • po wystąpieniu wylewów do stawów 	<ul style="list-style-type: none"> • koncentrat osoczopochodnego (ludzkiego) FVIII • koncentrat rekombinowanego FVIII pierwszej generacji • koncentrat rekombinowanego FVIII o przedłużonym działaniu
	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego 	<ul style="list-style-type: none"> • koncentrat osoczopochodnego (ludzkiego) FVIII • koncentrat rekombinowanego FVIII pierwszej generacji • koncentrat rekombinowanego FVIII o przedłużonym działaniu
Program wywoływania tolerancji immunologicznej	<ul style="list-style-type: none"> • u dzieci do 18 roku życia: • hemofilia powikłana nowopowstałym krążącym inhibitorem (powyżej 5 j.B. oraz o mianie niższym lub równym 5 j.B. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) • chorzy zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B • chorzy uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r. 	<p>Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej**.</p>

*uwzględniono jedynie informacje dla hemofilii A

**szczegółowe informacje odnośnie procedury przetargowej zamieszczono w rozdziale 5.3

Program finansowany jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Zgodnie z *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.* [Obwieszczenie MZ] ze środków publicznych finansowane w Programie lekowym *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)* mogą być następujące koncentraty czynników krzepnięcia stosowane w leczeniu hemofilii A:

- osoczopochodne: Beriate®, Immunate®, Octanate® (czynnik VIII) – poziom odpłatności: bezpłatny;

- rekombinowane: Advate®, Elocta®, Nuwiq®, NovoEight®, Afstyla®, ReFacto AF®, Adynovi® (czynnik VIII) – poziom odpłatności: bezpłatny [Obwieszczenie MZ].

5.3. Przetargi i zamówienia na leki hemostatyczne

W ramach *Narodowego Programu* zakup koncentratów czynników krzepnięcia jest dokonywany przez Narodowe Centrum Krwi (NCK), za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX będą kupowane bez różnicowania na produkty osoczo pochodne i rekombinowane oraz bez preferencji za czas działania, z zastrzeżeniem – koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci, będą kupowane za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, we wspólnych postępowaniach o udzielenie zamówień publicznych przez Narodowe Centrum Krwi oraz jednostkę koordynującą program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Celem wspólnych przetargów będzie koordynacja metod zakupu produktów leczniczych w obydwu programach, przede wszystkim zakup tych samych produktów leczniczych dla dzieci w obydwu programach, a także z uwzględnieniem możliwości zapewnienia takich samych usług towarzyszących. Zakupione koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresyna są przekazywane przez NCK, na podstawie stosownych umów, regionalnym centrom krwiodawstwa i krwiolecznictwa, które to są odpowiedzialne za przechowywanie, magazynowanie i wydawanie ich do leczenia chorym, na podstawie imiennego zamówienia, a emicizumab ośrodkiem leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych.

W cenę emicizumabu wliczone będzie zapewnienie przez wykonawcę zamówienia publicznego na rzecz ośrodków leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych odczynników wołowych do oznaczeń aktywności czynnika krzepnięcia oraz miana inhibitora metodą chromogenną. Regionalne centra krwiodawstwa i krwiolecznictwa odpowiedzialne są także za wdrażanie nowo rejestrowanych leków, emicizumabu, rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII oraz czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu w uzasadnionych przypadkach w ramach budżetu Programu [MZ 2023].

Czynniki krzepnięcia zakupione w ramach przetargów są stosowane zarówno w ramach *Narodowego Programu* jak również Programu lekowego [MZ 2023].

Zapotrzebowanie na koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresyny zgłaszane jest przez lekarzy [MZ 2023].

Narzędziem wspomagającym monitorowanie *Narodowego Programu* będzie internetowy system zleceń na koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresynę działający w ramach aplikacji komputerowej, udostępnionej przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W ramach aplikacji lekarz ma możliwość wystawienia zamówienia indywidualnego na produkty krwiopochodne,

rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia oraz desmopresynę, a w przypadku wystawienia takiego dokumentu w formie papierowej, regionalne centrum krwiodawstwa i krwiolecznictwa jest zobowiązane do wprowadzenia danych do systemu informatycznego [MZ 2023].

Dla leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu hemofilii A ogłaszane są następujące przetargi:

- koncentrat czynnika krzepnięcia VIII;
- koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII;
- koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC);
- koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC);
- koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa;
- desmopresyna:
 - dożylna;
 - donosowa [MZ 2023].

Należy zauważyć, że w przypadku koncentratów czynników krzepnięcia VIII ogłaszane są dwa rodzaje przetargów na koncentraty osoczo pochodne lub rekombinowane oraz oddzielne na czynniki rekombinowane minimum II generacji. Taki podział jest związany w dużej mierze z zapisami Programu Lekowego – chorzy, którzy otrzymali wcześniej osoczo pochodne czynniki krzepnięcia lub rekombinowany I generacji kontynuują ich stosowanie, natomiast chorzy nowozdiagnozowani będą stosowali rekombinowany czynnik krzepnięcia co najmniej II generacji. Analiza przetargów z 2016 roku wskazuje, że w przypadku przetargu łączonego (czynnik osoczo pochodny lub czynnik rekombinowany) do przetargu przystępują jedynie firmy oferujące osoczo pochodne czynniki krzepnięcia czyli ostatecznie w wyniku tych przetargów zamawiane są wyłącznie osoczo pochodne czynniki krzepnięcia VIII [MZ 2023].

5.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Standardowym leczeniem chorych z ciężką hemofilią jest terapia zastępcza FVIII, zarówno epizodyczna, jak i profilaktyczna. Znaczna część chorych jest leczona epizodycznie pomimo tego, że wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego wskazują leczenie profilaktyczne jako standard postępowania ze względu na jego wyższą skuteczność w zapobieganiu krwawieniom. Natomiast brak ciągłości leczenia może prowadzić do rozwinięcia nieodwracalnych powikłań, a w niektórych przypadkach nawet do zgonu chorego [EMA 2019, MedExpress 2022]. Jak podkreślają eksperci, ważnym aspektem realizacji leczenia hemofilii jest przewidywalny i stały budżet, który pozwala na prawidłowe zarządzanie opieką nad chorymi. Stały budżet usprawnia tworzenie i prowadzenie rejestru umożliwiającego

prawidłowe wykorzystywanie środków, zarządzanie programem, monitorowanie stanu zdrowia chorych, czuwanie nad prawidłowym leczeniem i, co szczególnie ważne, prawidłowe interwencje w stanach nagłych [MedExpress 2022].

Główną niezaspokojoną potrzebą w leczeniu hemofilii jest umożliwienie chorym prowadzenia tak normalnego życia, jak osoby zdrowe. Bardzo ważna jest również dostępność terapii z wygodną dla chorych drogą podania. Oprócz częstego dawkowania w ramach schematów leczenia 2-4 razy w tygodniu, które są dużą niedogodnością zarówno dla chorych i ich opiekunów, częste zastrzyki podawane dożylnie powodują komplikacje związane z dostępem żylnym [PT 2021].

Jak wskazują polscy eksperci profilaktyka w ciężkiej hemofilii u dzieci wiąże się z podawaniem, w formie wlewów dożylnych, czynnika krzepnięcia co 2-3 dni. Dzięki czemu chorzy mogą prowadzić prawie normalne życie czy uprawiać prawie wszystkie sporty. Praktycznie nie różnią się od swoich rówieśników. Jednakże prowadzona w ten sposób terapia wiąże się z ogromnym stresem dla każdego dziecka. W przypadku dzieci uczących się raczkować, rodzice nie są w stanie być samodzielni przy podawaniu dożylnie czynnika krzepnięcia. Często podaje się go dopiero za siódmym czy ósmym razem. Żyły takich dzieci są niewielkie i pękają, skutkując traumą, zarówno dla dzieci, jak i rodziców. Rzadko zdarza się również, że rodzic jest w stanie sam podać lek tak małemu dziecku. Podania odbywają się zazwyczaj w szpitalach czy przychodniach podstawowej opieki zdrowotnej [MedExpress 2023].

U dziecka, u którego nie ma możliwości dożylnej podaży czynnika krzepnięcia, zachodzi konieczność założenia portu naczyniowego, jest to operacja przeprowadzana w znieczuleniu ogólnym. Potem podaż czynnika do portu musi się odbywać w bardzo sterylnych warunkach, z uwagi na duże ryzyko zakażenia [MedExpress 2023].

W Polsce, w populacji chorych na hemofilię A bez inhibitora nie ma dostępu do refundowanych, innowacyjnych terapii podskórnych.

Produkt leczniczy Hemlibra® jest jedyną dostępną na rynku profilaktyczną metodę leczenia hemofilii A bez inhibitora, który może być podawany podskórnie. Należy zaznaczyć, że trzy dopuszczalne schematy dawkowania leku, podawanego podskórnie: raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz na miesiąc, zapewniają bardziej efektywne leczenie w porównaniu do aktualnie stosowanych alternatyw, przy dużo niższej częstotliwości iniekcji [PT 2021, MedExpress 2018].

W związku z powyższym produkt leczniczy Hemlibra® może stanowić odpowiedź na istniejącą wśród chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitora, niezaspokojoną potrzebę medyczną.

6. Interwencja – produkt leczniczy Hemlibra® (emicizumab)

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

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

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

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra®

Kod ATC¹⁶	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie, kod ATC (klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna): B02BX06.
Działanie leku	Mechanizm działania: Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, w celu odtworzenia czynności brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy. Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z czynnikiem VIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów czynnika VIII.
Zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Hemlibra® jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u chorych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII): <ul style="list-style-type: none"> • z inhibitorami czynnika VIII • bez inhibitora czynnika VIII, u których występuje: ciężka postać choroby (FVIII <1%) lub umiarkowana postać choroby (FVIII ≥1% i ≤5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym. Produkt leczniczy Hemlibra® może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia. Stosowanie (także w rutynowej profilaktyce) leków omijających (np. aPCC i rFVIIa) należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra®. Profilaktykę czynnikiem VIII (FVIII) można kontynuować przez pierwsze 7 dni leczenia produktem leczniczym Hemlibra®. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

¹⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Schemat leczenia dawkami nasycającymi jest taki sam, niezależnie od schematu leczenia dawkami podtrzymującymi.</p> <p>Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i chorego/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.</p> <p>Dawkę dla chorego (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie: Masa ciała chorego (kg) x dawka (3 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania; • Następnie dawka podtrzymująca wynosząca albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. Raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, od 5. tygodnia i dalej: Masa ciała chorego (kg) x dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania <p>Całkowitą objętość produktu leczniczego Hemlibra®, jaką należy wstrzyknąć podskórnie oblicza się w następujący sposób: całkowita ilość (mg) emicizumabu, jaką należy podać ÷ stężenie leku w fiołce (mg/ml) = całkowita objętość produktu leczniczego Hemlibra® (ml), jaką należy wstrzyknąć.</p> <p>Nie należy łączyć roztworów produktu leczniczego Hemlibra® o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w tej samej strzykawce.</p> <p>W jednym wstrzyknięciu nie należy podawać objętości leku przekraczającej 2 ml. Produkt leczniczy Hemlibra®, jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki.</p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Hemlibra®.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Hemlibra®, jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego; należy przy tym zachować odpowiednią, aseptyczną technikę podania. Wstrzyknięcia należy wykonywać tylko w zalecanych miejscach na ciele: w brzuch, zewnętrzną górną część ramion i uda.</p> <p>Podawanie leku we wstrzyknięciu podskórnym w górną zewnętrzną część ramienia powinno być wykonywane przez opiekuna chorego lub fachowy personel medyczny. Zmiana miejsc podawania leku może pomóc w zapobieganiu lub łagodzeniu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podskórnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Hemlibra®, nie należy wykonywać w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała, a także w miejsca pokryte znamionami lub bliznami. Podczas leczenia najlepiej, by inne produktu lecznicze podawane podskórnie były wstrzykiwane w inne miejsca na ciele.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>W ramach Programu lekowego.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>W badaniach klinicznych z udziałem chorych otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra® zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez ≥24 godziny.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z wysokim ryzykiem TMA (np. mających TMA w historii medycznej lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy</p>

	<p>otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka rozwoju TMA (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus).</p> <p>Chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC.</p> <p>Hemlibra® zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza chorego. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®. Dawka i czas trwania leczenia lekiem omijającym będą zależą od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego chorego. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Należy stosować się do wskazówek dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®.</p> <p>Chorzy z klinicznymi objawami utraty skuteczności (np. zwiększenie częstości występowania przebiegających zdarzeń krwotocznych) powinni być niezwłocznie poddani ocenie etiologicznej, a w przypadku podejrzenia neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi należy rozważyć inne możliwości leczenia.</p> <p>U chorych otrzymujących produkt leczniczy Hemlibra® wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpodrodnej drogi aktywacji nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania tego leku, ustalania dawkowania w celu zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów FVIII. Należy zachować ostrożność, jeśli stosowane są laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpodrodnej drogi aktywacji, ponieważ błędna interpretacja ich wyników może prowadzić do nieskutecznego leczenia chorych z epizodami krwawień, co potencjalnie może skutkować wystąpieniem poważnych lub zagrażających życiu krwawień.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące produkt leczniczy Hemlibra® powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Hemlibra®.</p> <p>Nie wiadomo czy emicizumab może powodować uszkodzenia płodu, gdy produkt leczniczy jest podawany kobietom ciężarnym lub czy może wpływać na zdolności reprodukcyjne. Produkt leczniczy 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 rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego</p> <p>Należy zdecydować, czy zakończyć karmienie piersią, czy zakończyć/powstrzymać się od leczenia produktem leczniczym Hemlibra®, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p>Brak jest danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi. Dlatego wpływ emicizumabu na płodność mężczyzn i kobiet jest nieznan.</p> <p>Hemlibra® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® należy monitorować pod kątem wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania aPCC. Chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC. Jeśli chory otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 j./kg mc. i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów</p>

	wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zgodnie z zapisami <i>Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023</i> emicizumab obecnie jest refundowany w grupie chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem o wysokim mianie.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Hemlibra®* oraz MZ 2023 [ChPL Hemlibra®, MZ 2023]

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania dla leku Hemlibra®

6.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁷ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS¹⁸ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- IQWiG (instytut oceniający jakość i efektywność w opiece zdrowotnej) – <https://www.iqwig.de/>;
- EUnetHTA (europejska sieć ds. oceny technologii medycznych) – <https://www.eunetha.eu/>;

¹⁷ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁸ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

- NCPE (irlandzka agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.ncpe.ie/>;
- ZIN (niderlandzka agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- PHARMAC (agencja oceny technologii medycznych w Nowej Zelandii) – <http://www.pharmac.health.nz>.

łącznie odnaleziono 4¹⁹ rekomendacje finansowe dotyczące stosowania produktu leczniczego Hemlibra® (emicizumab) w leczeniu chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania emicizumabu w populacji pediatrycznej, dlatego też zdecydowano o przedstawieniu rekomendacji dla populacji szerszej, tj. chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora we wszystkich grupach wiekowych.

Wśród odnalezionych rekomendacji jedna była pozytywna (HAS 2019), dwie (CADTH 2020 i ZIN 2020) pozytywnie warunkowo. W dokumencie wydanym przez IQWiG w 2019 roku wskazano, iż nie udowodniono dodatkowej korzyści z leczenia, jednakże G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w analizowanym wskazaniu²⁰.

W pozytywnej rekomendacji HAS z 2019 roku wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu emicizumabu są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi. W rekomendacjach wydanych przez CADTH oraz ZIN w 2020 roku warunkiem pozytywnej rekomendacji była minimalizacja kosztów leczenia emicizumabem, tak aby nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

¹⁹ W tym dokument dotyczący oceny korzyści przeprowadzonej przez instytucję IQWiG

²⁰ <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05-AM-RL-XII-Emicizumab-D-426-Banz.pdf>

Tabela 9.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Hemlibra® (emicizumab)	CADTH 2020	Pozytywna warunkowa	Chorzy z ciężką hemofilią A bez inhibitora	<p>CADTH zaleca, refundację emicizumabu w leczeniu chorych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) bez inhibitora czynnika VIII (FVIII) tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ciężką hemofilią A (wewnętrzny poziom FVIII < 1%), którzy są kandydatami do rutynowej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniom lub zmniejszenia częstości epizodów krwawień; chorzy muszą być pod opieką hematologa z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu hemofilii A; koszt emicizumabu dla płatnika publicznego nie powinien przekraczać kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego leczenia chorych najmniej kosztowną substytucją FVIII, która jest refundowana w leczeniu profilaktycznym chorych z hemofilią A bez inhibitora FVIII.
	ZIN 2020	Pozytywna warunkowa		<p>ZIN zaleca włączenie emicizumabu do pakietu podstawowego tylko wtedy, gdy koszty leczenia są co najwyżej równe kosztom profilaktyki czynnikiem VIII.</p> <p>W rutynowej profilaktyce krwawień u chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora emicizumab jest co najmniej tak samo skuteczny jak obecna standardowa terapia FVIII bez wykazania wzrostu ilości działań niepożądanych.</p> <p>Podskórne podawanie emicizumabu jest wygodniejsze i może być korzystne dla chorych z problemami z dostępem żylnym w wywiadzie lub którzy nie są w stanie prowadzić regularnej profilaktyki dożylną czynnikiem VIII.</p> <p>ZIN uważa, że analiza wpływu na budżet jest wystarczająca do określenia różnicy w kosztach między tymi dwoma terapiami.</p> <p>Emicizumab jest łatwiejszy w użyciu niż obecnie stosowana standardowa opieka. Ponieważ dobrze funkcjonujące leczenie jest już dostępne dla tej populacji chorych, nie uzasadnia to dodatkowych kosztów, a tym samym zwiększenia całkowitego wpływu na budżet.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	HAS 2019	pozytywna		<p>HAS wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji emicizumabu w profilaktyce zapobiegania epizodom krwawień u chorych na ciężką postać hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%) bez inhibitora czynnika VIII. Produkt leczniczy Hemlibra® może być stosowany we wszystkich przedziałach wiekowych.</p> <p>Emicizumab stanowi alternatywę dla koncentratów czynnika VIII.</p> <p>Komitet HAS uważa, że faktyczne korzyści ze stosowania produktu Hemlibra® są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi, biorąc pod uwagę: ciężkość hemofilii A i jej niską częstość występowania (choroba rzadka), potrzebę medyczną częściowo zaspokojoną przez koncentraty czynnika VIII, zaspokojenie częściowej odpowiedzi na zidentyfikowaną potrzebę medyczną (oczekiwany dodatkowy wpływ na chorobowość i jakość życia w porównaniu z koncentratami czynnika VIII), potencjalny wpływ na organizację opieki medycznej przy mniejszych nakładach związanych z podaniem leku.</p> <p>Dodatkowo Komitet HAS uważa, że emicizumab zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII.</p>
	IQWIG 2019	n/d		<p>Ocena korzyści dotyczyła rutynowej profilaktyki krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora czynnika VIII.</p> <p>IQWIG wskazało iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona, jednakże G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w populacji chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora²¹.</p>

²¹ <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05-AM-RL-XII-Emicizumab-D-426-Banz.pdf>

6.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji²² wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania emicizumabu w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Hemlibra® w populacji pediatrycznej, dlatego też zdecydowano o przedstawieniu rekomendacji dla populacji szerszej, tj. chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora we wszystkich grupach wiekowych. Łącznie odnaleziono 1 dokument: Rekomendację Prezesa AOTMiT wydaną w roku 2023 [RP Hemlibra® 2023].

Prezes AOTMiT nie rekomenduje wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra® (emicizumab) dla chorych z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”. Jako uzasadnienie podano wyższe koszty emicizumabu w porównaniu z dostępnymi komparatorami oraz brak lub niewielką korzyść kliniczną.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

²² W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 10.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Hemlibra® (emicizumab)	Rekomendacja Prezesa 2023	Negatywna	Chorzy z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora	<p>Rekomendacja: Prezes AOTMiT mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, wytyczne postępowania medycznego, odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów uznaje za niezasadne wprowadzenie produktu leczniczego Hemlibra® (emicizumab) dla chorych z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”.</p> <p>Uzasadnienie: Koszty emicizumabu są wyższe niż dostępnych komparatorów, a efekty kliniczne nie uzasadniają wyższej wyceny. Także inne Agencje HTA wskazywały na brak lub niewielką korzyść kliniczną. Proponowane warunki finansowe z racji ograniczeń prawnych nie mają podstawy zastosowania. Wydane przez inne agencje HTA rekomendacje wskazują na refundację emicizumabu w standardowych warunkach refundacyjno-cenowych. Ewentualną refundację emicizumabu można rozważyć przy uwzględnieniu warunków programu lekowego.</p>

7. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.



Uwzględniając charakterystykę populacji docelowej oraz brak efektu klinicznego czynników VIII w tej populacji za komparator dla emicizumabu należy uznać **brak profilaktyki krwawień**.

8. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Opracowano wiele dobrze zwalidowanych miar efektów leczenia dotyczących hemofilii. Obejmują one zarówno pomiary struktury i funkcji stawów, jak i zdolności chorych do aktywności, udziału w życiu społecznym oraz kosztów/korzyści ekonomicznych [Fisher 2017, Dover 2020].

Wyznacznikiem skuteczności długoterminowej profilaktyki jest brak krwawień oraz brak zmian zwyrodnieniowych w stawach na podstawie oceny fizycznej i odpowiednich technik obrazowych. Dodatkowo, okresowo monitoruje się *nadir* aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego, który otrzymuje długoterminową profilaktykę [PTHiT 2016].

Do fizycznej oceny stanu stawów wykorzystuje się punktową skalę HJHS (ang. *Haemophilia Joint Health Score*). U dzieci otrzymujących koncentraty w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień zaleca się dodatkowo okresowe badanie stawów za pomocą MRI. Do oceny stawów u dorosłych z rozwiniętą artropatią wystarczają radiogramy, natomiast nie są one odpowiednio czułą metodą do wykrywania początkowych zmian zwyrodnieniowych w stawach u dzieci [PTHiT 2016].

Do oceny aktywności fizycznej oraz jakości życia zależnej od zdrowia u chorych na hemofilię można wykorzystać wiele różnych skal, m.in.: skalę HAL, FISH czy Haem-A-QoL, która przeznaczona jest do oceny jakości życia u dzieci. Dostępne są również skale nieswoiste dla hemofilii, takie jak np. EQ-5D, SF-36 i SF-12. Ocena jakości życia jest ważnym narzędziem oceny skuteczności terapii chorych na hemofilię w tym m.in. długoterminowej profilaktyki krwawień [PTHiT 2016].

Przy wyborze ocenianych punktów końcowych należy wziąć pod uwagę wiek, ponieważ zmiany w stawach są w dużym stopniu zależne od historii krwawień i skumulowanej liczby krwawień, nawet u pacjentów stosujących intensywną profilaktykę wysokodawkową [Fisher 2017].

W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej dla emicizumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- roczna częstość krwawień;
- hospitalizacja;
- zabiegi chirurgiczne;
- zadowolenie z leczenia;
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko

w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

9. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

9.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Hemlibra®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 11.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Profilaktyka krwawień u chorych <u>poniżej 18 r.ż.</u> z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.</p> <p>Populacja docelowa jest zawężona względem zapisów ChPL Hemlibra® szczegółowymi zapisami proponowanego Programu lekowego.</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 ChPL Hemlibra®:</p> <p>Emicizumab podawany jest w ramach iniekcji podskórnych. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, albo • 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo • 6 mg/kg mc. 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; • hospitalizacja; • zabiegi chirurgiczne; • zadowolenie z leczenia; • profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz 1: W przypadku badań jednoramiennych lub badań obserwacyjnych porównujących różne kohorty</p>	Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
	(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).		
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>	Opracowania poglądowe, opisy przypadków.	
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).		
	Przeglądy systematyczne.		Przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.		Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne opublikowane na stronie ASH, ISTH lub EAHAD od 2021 roku.		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.	
Podetap III – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa ocenianej interwencji)			
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 12.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5 i 7

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja hemofilii A oraz główne objawy.....	15
Tabela 2. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia	18
Tabela 3. [REDACTED]	19
Tabela 4. Rodzaje leczenia substytucyjnego stosowane w hemofilii A	21
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia profilaktycznego hemofilii A	28
Tabela 6. Opis polskich wytycznych dotyczących leczenia krwawień u chorych na hemofilię A	36
Tabela 7. Charakterystyka kryteriów włączenia i rodzajów leczenia substytucyjnego stosowanego w Programie lekowym*	45
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra®	50
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	55
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	58
Tabela 11. Schemat PICOS	64
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	67

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AHCDO 2016	Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, <i>Guidelines for the management of haemophilia in Australia</i> , 2016
AICE 2020	Italian Association of Haemophilia Centres, <i>Management of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset</i> , Haemophilia. 2020;26:937–945
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
AOTMiT 2016a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Elocta (efomorococog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D 66)” z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia o przedłużonym działaniu – Analiza weryfikacyjna</i> , AOTM-OT-4351-39/2016
AOTMiT Hemlibra® 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o włączenie leku Hemlibra® (emicizumab) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023” we wskazaniu: leczenie chorych na hemofilię Az inhibitorami czynnika VIII, Analiza weryfikacyjna</i> , https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/141/RPT/141_ot.4320.11.2019_hemlibra_[emicizumab]_bip.pdf (data dostępu: 09.08.2023 r.)
Bolton-Maggs 2003	Bolton-Maggs P.H.B., Pasi K.J., <i>Haemophilias A and B</i> , Lancet 2003; 361: 1801–09
BSH 2020	British Society for Haematology, <i>Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B</i> , British Journal of Haematology, 2020, 190, 684–695
CADTH 2020	Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health. <i>CADTH Reimbursement Recommendation. Emicizumab (Hemlibra®) Notice of Final Recommendation. Version: 1.0</i> . December 21, 2020
ChPL Hemlibra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hemlibra® (data aktualizacji: 07.05.2023), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 24.10.2023 r.)
Dover 2020	Dover S, Blanchette VS, Srivastava A, i in., <i>Clinical outcomes in hemophilia: Towards development of a core set of standardized outcome measures for research</i> . Res Pract Thromb Haemost. 2020 Apr 9;4(4):652-658
Fisher 2017	Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, i in., <i>Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective</i> . Haemophilia. 2017 Jan;23(1):11-24
HAS 2019	Haute Autorité de Santé. <i>Emicizumab Hemlibra® 30 mg/ml, solution for injection Hemlibra® 150 mg/ml, solution for injection</i> . New indication. Transparency Committee Opinion 02 October 2019
IQWiG 2019	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. <i>Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A19-26</i> . Version: 1.0., 2019

Referencja	Opis bibliograficzny
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 09.08.2023 r.)
Klukowska 2011	Klukowska A., <i>Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem</i> , Acta Haematologica Polonica 2011, 42 (3): 415-424
Klukowska 2012	Klukowska A., <i>Hemofilia u dzieci</i> , <i>Pediatria po dyplomie</i> , Tom 16 Nr 3, Czerwiec 2012, 9-15, https://podyplomie.pl/pediatria/12198,hemofilia-u-dzieci , (data dostępu: 10.08.2023 r.)
Mannucci 2013	Mannucci PM, Franchini M., <i>Is haemophilia B less severe than haemophilia A?</i> , <i>Haemophilia</i> . 2013 Jul; 19 (4): 499-502
MASAC 2022	Medical and Scientific Advisory Council, <i>RECOMMENDATION ON THE USE AND MANAGEMENT OF EMICIZUMAB-KXWH (HEMLIBRA®) FOR HEMOPHILIA A WITH AND WITHOUT INHIBITORS</i> , 2022
MASAC 2023	Medical and Scientific Advisory Council, <i>MASAC RECOMMENDATIONS CONCERNING PRODUCTS LICENSED FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND SELECTED DISORDERS OF THE COAGULATION SYSTEM</i> , 2023
MedExpress 2018	MedExpress, <i>Więcej chorych na hemofilię skorzysta z przełomowej terapii</i> , 2018
MedExpress 2022	MedExpress, <i>Przyszłość leczenia hemofilii w Polsce</i> , 2022
MedExpress 2023	MedExpress, <i>Pacjenci z hemofilią potrzebują innowacyjnych terapii</i> , 2023
MP 2017	Medycyna Praktyczna, <i>Hemofilia - przyczyny, objawy, leczenie</i> , https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170465,hemofilia (data dostępu: 08.08.2023 r.)
MZ 2023	Minister Zdrowia, <i>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023</i> , https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023 , aktualizacja programu (01.08.2023 r.) (data dostępu 09.08.2023 r.)
NHC 2020	Antovic J., Astermak J., Axelsson M., i in., <i>Nordic Hemophilia Guidelines</i> , 2020
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.
Odnoczko 2014	Odnoczko E., Windyga J., <i>Badania genetyczne w diagnostyce hemofilii A</i> , <i>Hematologia</i> 2014, tom 5, nr 3, 193-202
Oldenburg 2015	Oldenburg J., <i>Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens</i> , <i>Blood</i> 2015, 125 (13): 2038-2044
Orphanet 2023	Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=169802 (data dostępu: 09.08.2023 r.)
PL B.15.	Program lekowy: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” – załącznik B.15
PSCH 2014	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię, <i>Wytyczne leczenia hemofilii opracowane przez World Federation of Hemophilia</i> , Warszawa 2014
PT 2021	Pharmaceutical Technology, <i>Late-stage pipeline agents set to mostly address unmet needs in haemophilia A and B</i> , https://www.pharmaceutical-

Referencja	Opis bibliograficzny
	technology.com/comment/late-stage-pipeline-agents-haemophilia/, (data dostępu: 09.08.2023 r.)
PTHIT 2016	Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., <i>Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane)</i> , Acta Haematologica Polonica 2016, 47: 86-114
PTOiHD 2022	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <i>POSTĘPOWANIE U DZIECI I MŁODZIEŻY Z HEMOFILIĄ A LUB B: REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ</i> , Przegląd Pediatryczny 2022/Vol. 51/No.1
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Szczeklik 2012	Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne 2012</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 2138, 32-33; 1716-1718
Ustawa 2011	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
Weidel 2010	Weidel J., Stabler S., Geraghty S., Funk S., <i>Joint replacement surgery in hemophilia</i> , Treatment Of Hemophilia June 2010, NO 50, 1-17
WFH 2013	World Federation of Hemophilia, <i>Guidelines for the management of hemophilia</i> ; Haemophilia (2013),19, e1–e47
WFH 2020	World Federation of Hemophilia, <i>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition</i> , Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1–158
WYTICZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
RP Hemlibra® 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr BP.422.34.2023.MZ dotycząca oceny zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”, 2023</i>
Young 2012	Young G., <i>New challenges in hemophilia: long-term outcomes and complications</i> , Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012: 362-8
Zawilska 2017	Zawilska K., Windyga J., Łętowska M. i.in., <i>Pomoc doraźna w nagłych zagrożeniach zdrowotnych wynikających z zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych na hemofilię</i> , Na Ratunek 2017; 1, 27 – 35
Żbikowski 2010	Żbikowski P., Matysiak M., Łąguna P., Ćwikła J., <i>Artropatia hemofilowa – patogeneza, obraz kliniczny i możliwości diagnostyczne</i> , Journal of Transfusion Medicine 2010, tom 3, nr 1, 19–26
ZIN 2020	Zorginstituut Nederland. <i>Pakketadvies emicizumab (Hemlibra®)</i> . 17 februari 2020