



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Hemlibra (emicizumab)  
w ramach programu lekowego**

„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B  
(ICD -10: D66, D67)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.40.2023

Data ukończenia: 23 listopada 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (nie dotyczy).

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABR</b>	roczny wskaźnik krwawień (ang. annualised bleeds rate)
<b>ASBR</b>	roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (ang. annualised spontaneous bleeds rate)
<b>ASJBR</b>	roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów (ang. annualised spontaneous joint bleeds rate)
<b>ATBR</b>	roczny wskaźnik krwawień urazowych (ang. annual traumatic bleeding rate)
<b>ATJBR</b>	roczny wskaźnik krwawień urazowych do stawów (ang. annual rate of traumatic joint bleeding)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>aPCC</b>	koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrates)
<b>aPTT</b>	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time)
<b>ASH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. American Society of Hematology)
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCA</b>	analiza kosztów konsekwencji (ang. cost consequences analysis)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>cz.</b>	czynnik
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDAVP</b>	desmopresyna (ang. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin)
<b>EAHAD</b>	Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Pokrewnych (ang. European Association for Haemophilia and Allied Disorders)
<b>EHL</b>	wydłużony okres półtrwania (ang. extended half life)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EMI</b>	Emicizumab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FIX</b>	czynnik IX krzepnięcia krwi (ang. factor IX)
<b>FVIII</b>	czynnik VIII krzepnięcia krwi (ang. factor VIII)
<b>Haem-A-QoL</b>	kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HJHS</b>	Haemophilia Joint Health Score
<b>HR</b>	hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia oparta na zdrowiu (ang. health-related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

<b>ISTH</b>	Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ang. International Society on Thrombosis and Haemostasis)
<b>i.v.</b>	dożylnie podanie leku (ang. intraarterialis)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>ISR</b>	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reactions)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 poz. 230)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MASAC</b>	Medical and Scientific Advisory Council
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NAT</b>	test kwasu nukleinowego (ang. nucleic acid test)
<b>NCK</b>	Narodowe Centrum Krwi
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNH</b>	Parametr wyznaczający liczbę osób, które należałoby leczyć, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NSLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OBS</b>	okres obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PHARMAC</b>	The Pharmaceutical Management Agency
<b>PSURs</b>	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports)
<b>PTHIT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>PTOiHD</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>rCF</b>	rekombinowane czynniki krzepnięcia (ang. recombinant clotting factor)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>rFVIIa</b>	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (ang. recombinant activated factor VIIa)
<b>rFVIII Fc</b>	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. recombinant factor VIII Fc fusion protein)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RMP</b>	plan zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

<b>SHL</b>	standardowy okres półtrwania (ang. standard half-life)
<b>TEAEs</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TMA</b>	mikroangiopatii zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy)
<b>TXA</b>	kwasy traneksamowy (ang. tranexamic acid)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPLWMiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023 poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
<b>VWF</b>	czynnik von Willebranda (ang. von Willebrand Factor)
<b>WFH</b>	Światowa Federacja Hemofilii (ang. The World Federation of Hemophilia)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZIN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	6
1. Informacje o wniosku .....	8
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	9
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
3. Problem decyzyjny .....	10
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	30
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	38
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	39
4. Ocena analizy klinicznej .....	40
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego .....	40
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	40
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	41
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	42
4.1.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	42
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy .....	47
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym .....	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego .....	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne .....	50
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne .....	61
4.2.1.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne .....	64
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	68
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	68
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	68

---

4.3.	Komentarz Agencji .....	76
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	78
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	78
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy.....	78
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	78
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	79
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	79
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	79
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	79
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.....	80
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	81
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	81
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	81
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	82
5.4.	Komentarz Agencji .....	82
6.	Ocena analizy wpływu na budżet .....	83
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	83
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	83
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	84
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	85
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	86
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	88
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	89
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	89
6.4.	Komentarz Agencji .....	89
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	91
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego .....	92
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	94
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	97
11.	Kluczowe informacje i wnioski .....	98
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....	104
13.	Źródła.....	105
14.	Załączniki.....	107

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.10.2023  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1416.2023.10.WMO  
PLR.4500.1417.2023.10.WMO  
PLR.4500.1418.2023.10.WMO  
PLR.4500.1419.2023.10.WMO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756;
    - Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442;
    - Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534;
    - Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763.
  - Wnioskowane wskazanie:
    - „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

[Redacted price information]

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy

---

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 28, 02-672, Warszawa, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.10.2023 r., znak PLR.4500.1416.2023.10.WMO, PLR.4500.1417.2023.10.WMO, PLR.4500.1418.2023.10.WMO, PLR.4500.1419.2023.10.WMO (data wpłynięcia do AOTMiT 03.10.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756;
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442;
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534;
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763.

w ramach programu lekowego B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.10.2023 r., znak OT.423.1.40.2023.2.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.10.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- 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. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Hemlibra.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756;</li> <li>▪ Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442;</li> <li>▪ Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534;</li> <li>▪ Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	B02BX06 (leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie)
<b>Substancja czynna</b>	Emicizumab Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4), wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie bispecyficznego przeciwciała. Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, 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.
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p>1.4. Zapewnienie emicizumabu dla dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 2. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p>2.3. Zapewnienie emicizumabu dla dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego, u których:</p> <p>1) występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe;</p> <p>lub</p> <p>2) występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII</p>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie lub module program</b>	<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu</b> (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <p>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;</p> <p>2) ukończenie:</p> <p>a) 2 roku życia dla pacjentów określonych w pkt. 1.4.;</p> <p>b) 18 roku życia dla pozostałych pacjentów.</p>

<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie od 5. tygodnia podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą 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, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Schemat leczenia dawkami nasycającymi jest taki sam, niezależnie od schematu leczenia dawkami podtrzymującymi.</p> <p>Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i pacjenta/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.</p> <p>Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie: Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (3 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania</li> <li>Następnie od 5. tygodnia dawka podtrzymująca wynosząca a bo 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: Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Hemlibra jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki.</p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Hemlibra.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży. Brak danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 1 roku.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 77 lat.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);</li> <li>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnik VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnik w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnik krzepnięcia na inny) <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku leczenia moroktokogiem alfa do oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego;</li> <li>- w przypadku leczenia <b>emicizumabem</b> do oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę chromogenną.</li> </ul> </li> </ol>

Źródło: ChPL Hemlibra, Uzgodniony Program Lekowy.

Dodatkowo na stronie EMA wskazano, że do obrotu dopuszczono prezentację produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 2 ml<sup>1</sup>, GTIN: 07613326015943<sup>2</sup>.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2018 r., EMA.</p> <p>Data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnik VIII: 11.03.2019 r. (data decyzji Komisji*).</p> <p>Produkt leczniczy Hemlibra został dopuszczony do obrotu w ramach przyspieszonej procedury „accelerated assessment”. Przyspieszona ocena leków przy centralnej rejestracji leków, dotyczy leków które mają duże znaczenie dla zdrowia publicznego, więc jego ramy czasowe na ocenę wynosiły 150 dni oceny, a nie 210 dni.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnik VIII):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z inhibitorami czynnika VIII;</li> <li>bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka postać choroby (FVIII &lt; 1%)</li> <li>umiarkowana postać choroby (FVIII <math>\geq 1\%</math> i <math>\leq 5\%</math>) z ciężkim fenotypem krwotocznym.</li> </ul> </li> </ul> <p>Produkt leczniczy Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs).</li> </ul>

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/hemlibra-epar-all-authorized-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/hemlibra-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf) [dostęp: 16.11.2023 r.]

<sup>2</sup> <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 16.11.2023 r.]

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP).</li> <li>• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka:</li> </ul> <p>Przed wprowadzeniem Hemlibra do obrotu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym Hemlibra jest wprowadzana do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia, pacjenci /ich opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać lub używać lek Hemlibra, oraz pracownicy laboratoriów, mają dostęp do następującego pakietu edukacyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Materiały edukacyjne dla lekarzy</li> <li>– Materiały edukacyjne dla pacjentów / opiekunów</li> <li>– Materiały edukacyjne dla pracowników laboratoriów</li> <li>– Karta dla Pacjenta.</li> </ul>
--	---

Zródło: ChPL Hemlibra, EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra> [dostęp: 16.11.2023 r.]

\*[https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/hemlibra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/hemlibra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) [dostęp: 16.11.2023 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Hemlibra był przedmiotem oceny AOTMiT w szerszym wskazaniu (ocena dotyczyła zarówno populacji pediatrycznej oraz populacji dorosłych pacjentów) w ramach oceny zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Uzasadnienie
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku<sup>3</sup></b>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> wprowadzenie produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756,</li> <li>• Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442,</li> <li>• Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534,</li> <li>• Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763,</li> </ul> <p>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”, we wskazaniu: do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.</p> <p>Rada uznaje, że emicizumab dla populacji pediatrycznej powinien być finansowany w ramach programu lekowego B.15 Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67), zgodnie z zaproponowanymi kryteriami włączenia.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dowody naukowe wskazują na przewagę stosowania emicizumabu nad komparatorami (czynniki osoczopochodne).</li> <li>2. Ze względu na wysoki roczny koszt leczenia emicizumabem powinien być zastosowany mechanizm RSS typu CAP.</li> </ol>
<b>Opinia Prezesa z dnia 30 czerwca 2023 r.<sup>4</sup></b>	<p>Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, wytyczne postępowania medycznego, odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów <b>uznaje za niezasadne</b> wprowadzenie 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”.</p> <p>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. Wobec powyższego poddaje się pod rozagę Pana Ministra, by ewentualną refundację emicizumabu rozważać przy uwzględnieniu warunków programu lekowego.</p>

<sup>3</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/051/ORP/U\\_23\\_169\\_o\\_108\\_Hemlibra\\_emicizumab\\_31s\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/ORP/U_23_169_o_108_Hemlibra_emicizumab_31s_zacz_REOPTR.pdf) [dostęp: 16.11.2023 r.]

<sup>4</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/051/REK/2023%2006%2030%20Opinia%20BP.422.34.2023.MZ%20Hemlibra\\_wni\\_osek\\_inf\\_publ\\_4552\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/REK/2023%2006%2030%20Opinia%20BP.422.34.2023.MZ%20Hemlibra_wni_osek_inf_publ_4552_REOPTR.pdf) [dostęp: 16.11.2023 r.]

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Hemlibra (emicizumab, EMI) definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”. Populację spełniającą kryteria włączenia do wnioskowanego programu stanowią pacjenci chorzy na ciężką hemofilią A bez inhibitora, w wieku poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z następujących kryteriów:

- dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 2. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego;
- występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe lub
- występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII.

Wcześniejsza ocena Agencji dotyczyła zastosowania emicizumabu w tożsamej populacji pacjentów pediatrycznych z wyjątkiem, iż w ramach modułu czwartego Narodowego Programu (Raport OT.422.0.1.2023a Agencji) dla pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia w ramach pierwszego z ww. punktów wymagano dodatkowo „rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie”. A także w ramach niniejszego wniosku dodano zapis do drugiego z ww. punktów który brzmi: „nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe”.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Hemlibra, który może być stosowany u chorych w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII; bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje: ciężka postać choroby (FVIII < 1%), umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym we wszystkich grupach wiekowych.

Należy wskazać, że proponowane kryteria włączenia do programu lekowego są próbą wyodrębnienia populacji pacjentów z ciężką hemofilią A, którzy nie są leczeni optymalnie profilaktyką czynnika FVIII lub u których takie leczenie jest utrudnione oraz leczenie te cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby), co m.in. skutkuje obniżoną jakością życia. Szczegółową ocenę zapisów uzgodnionego programu lekowego przedstawiono w rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

#### **Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności**

Lek Hemlibra ma być objęty refundacją w ramach istniejącego programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

#### **Grupa limitowa**

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Hemlibra w ocenianym wskazaniu w ramach odrębnej grupy limitowej. Wnioskodawca argumentuje, iż na podstawie *art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Hemlibra® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.*

Analicy Agencji wskazują, iż w ramach przedstawionej analizy klinicznej Wnioskodawca nie wykazał braku podobnych działań terapeutycznych względem obecnie refundowanych preparatów zawierających koncentraty czynnika VIII stosowanych u pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A.

#### **Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka**



Warto zaznaczyć także, iż leki w programie lekowym B.15. są nabywane poprzez przetargi organizowane przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

#### D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Niedobór czynnika VIII (z upośledzeniem czynności)

Hemofilia: BNO (bliżej nieokreślona), A, klasyczna. Nie obejmuje: niedobór czynnika VIII z uszkodzeniem naczyń (D68.0).<sup>6</sup>

### Definicja

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroby te występują głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.. Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <40% normy (lub ≥40%, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII) – łagodna.

### Obraz Kliniczny i Przebieg Naturalny

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. rż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Inne objawy: krwawienia do mięśni, krwimocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Krwawienie do mięśnia biodrowo-łędźwiowego może zostać mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.

### Powikłania

1. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności.
2. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość chorych na ciężką hemofilię A lub B leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.

### Leczenie

#### Zalecenia ogólne:

1. Chory na hemofilię powinien być zaopatrzony w informacje na temat rozpoznania, postępowania w sytuacjach nagłych oraz dane kontaktowe lekarza prowadzącego. Chorzy powinni podejmować aktywność fizyczną, ale unikać urazów. Chorzy powinni być pod opieką ośrodka leczenia hemofilii.
2. Nie stosuj leków upośledzających czynność płytek krwi, w tym większości NSLPZ, zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego. Do leczenia bólu (np. w przypadku krwawienia dostawowego) stosuj paracetamol, wybiórcze inhibitory COX-2 i opioidy. W wyjątkowych sytuacjach, po indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia i ryzyka zakrzepicy dopuszcza się stosowanie leków przeciwplatek, a nawet antykoagulantów, pod warunkiem utrzymywania aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego powyżej określonego poziomu. W profilaktyce ŻChZZ należy rozważyć metody mechaniczne.
3. Unikaj wstrzyknięć i.m., jeśli aktywność cz. VIII wynosi <1% normy. Jeśli to możliwe, szczepionki powinno się podawać s.c.
4. Przed powikłaniami choroby chroni leczenie profilaktyczne niżej, zalecane u każdego chorego na ciężką hemofilię (oraz u chorych na umiarkowaną hemofilię z ciężkim fenotypem). Powinno być ono zindywidualizowane w zależności od przebiegu krwawień, stanu stawów, farmakokinetyki osobniczej oraz preferencji pacjenta.
5. Leczenie większości krwawień i profilaktykę przeszkolony chory może prowadzić samodzielnie w warunkach domowych. Po wystąpieniu krwawienia dostawowego w celu zmniejszenia bólu: odciążenie stawu, okłady z lodu

<sup>6</sup>[http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1807\\_dziedziczny\\_niedobor\\_czynnika\\_viii](http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1807_dziedziczny_niedobor_czynnika_viii) [dostęp: 17.05.2023 r.]

(zdaniem niektórych ekspertów stosowanie okładów z lodu może nasilić krwawienie), unieruchomienie bandażem uciskowym, uniesienie kończyny. Chory z krwawieniem niepoddającym się leczeniu w warunkach domowych, zagrażającym życiu, wiążącym się z silnym bólem bądź dużym urazem, a zwłaszcza z krwawieniem w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub jamy brzusznej → konieczna hospitalizacja.

6. Zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu należy prowadzić wyłącznie w ośrodkach dysponujących możliwością codziennego laboratoryjnego monitorowania leczenia (oznaczania aktywności cz. VIII lub cz. IX i miana inhibitora cz. VIII lub cz. IX).

#### Leczenie farmakologiczne:

1. Koncentraty osoczopochodnego lub rekombinowanego cz. VIII: wstrzyknięcia i.v.

- 1) długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia A → koncentrat cz. VIII (różne schematy dawkowania);
- 2) leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);
- 3) leczenie krwawień: hemofilia A → koncentrat cz. VIII. Leczenie rozpocznij jak najszybciej, a w razie krwawienia zagrażającego życiu (w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub przewodu pokarmowego) – przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki.

Podanie i.v. 1 IU liofilizowanego koncentratu cz. VIII/kg zwiększa aktywność cz. VIII w osoczu o ~2% normy. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie przeprowadź badanie w kierunku inhibitora cz. VIII. Koncentraty rekombinowanego cz. VIII o przedłużonym czasie działania nie są refundowane w Polsce.

2. Desmopresyna (Minirin): lek z wyboru w łagodnej hemofilii A. Po 3–5 dniach ciągłego leczenia następuje wyczerpanie rezerw tkankowych cz. VIII → rozważ podanie koncentratu cz. VIII.

3. Emicizumab (Hemlibra) – przeciwciało monoklonalne „zastępujące” cz. VIIIa w roli kofaktora; leczenie profilaktyczne w hemofilii A oraz w hemofilii A powikłanej inhibitorem cz. VIII.

4. Leki wspomagające: kwas traneksamowy (Exacyl) w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami, głównie z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych, miejscowe środki hemostatyczne.

Źródło: Interna mały podręcznik. Jerzy Windyga. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2022. Data weryfikacji: 10 sierpnia 2022 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>. [dostęp: 16.11.2023 r.]



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

W trakcie prac nad analizą uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób i kosztów związanych z wykonanymi u nich świadczeniami w latach 2018-2022 z rozpoznaniem ICD-10 D66 (Hemofilia A). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

#### Liczba pacjentów i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono łączne wartości dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (bez różnicowania na postać choroby) oraz koszty świadczeń związanych z leczeniem tych pacjentów wg danych NFZ.

**Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66	1 520	1 620	1 516	1 558	1 604
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	2,64	2,46	1,83	2,90	3,10
Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66	638	694	638	649	717
w tym pacjenci <2 r.ż.	81	80	81	74	69
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	30,89	34,72	31,05	28,69	24,79
w tym pacjenci ≤2 r.ż.	1,10	1,47	1,62	1,44	1,28
<b>Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66</b>	<b>2 139</b>	<b>2 299</b>	<b>2 136</b>	<b>2 191</b>	<b>2 309</b>
<b>Łączna suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]</b>	<b>33,53</b>	<b>37,18</b>	<b>32,88</b>	<b>31,59</b>	<b>27,89</b>

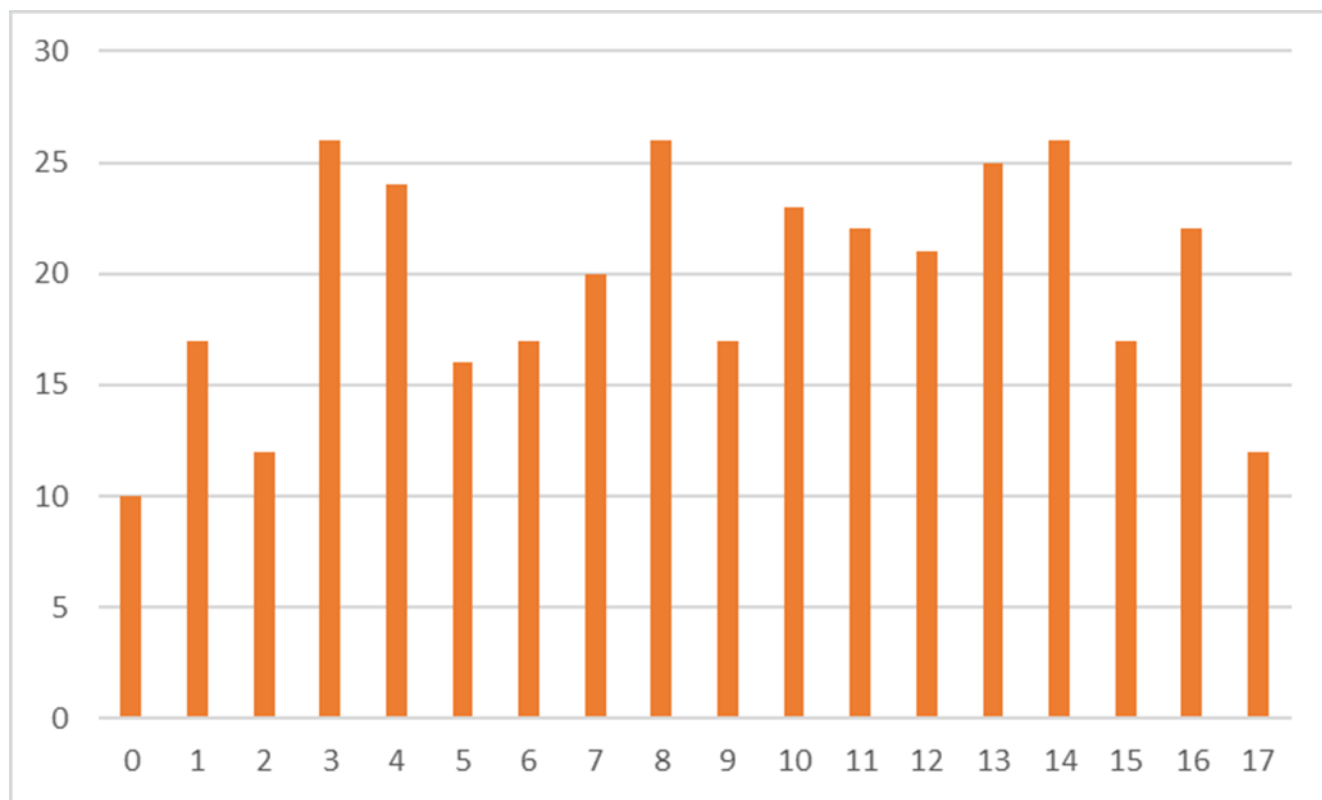
#### Program lekowy B.15. „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

Zganie z danymi NFZ w programie B.15., w ramach którego leczone są dzieci z ciężką postacią hemofilii A, w latach 2018-2022 leczonych było od 319 do 362 pacjentów w skali roku, co wiązało się z kosztami łącznymi na poziomie od 21,56 mln PLN do 31,88 mln PLN (obserwuje się spadek kosztów ponoszonych na koncentraty czynnika FVIII). Na podstawie otrzymanych danych można wskazać, że od 2021 roku wszyscy pacjenci leczeni w programie przeszli na leczenie rekombinowanymi czynnikami VIII, a także, iż główną składową kosztów w programie są koszty czynników krzepnięcia. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia w ramach programu lekowego B.15**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
<b>SUMA WARTOŚCI SPRAWOZDANYCH DLA PACJENTÓW Z ROZPOZNANIEM ICD-10 D66 [MLN PLN]</b>					
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	1,03	1,06	1,06	1,05	1,65
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	0,15	0,12	0,13	0,13	0,18
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	0,10	0,08	0,09	0,02	0,05
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	0,03	0,02	0,02	0,04	0,04
<b>LECZENIE W WARUNKACH DOMOWYCH</b>					
Liczba pacjentów	257	294	301	301	317
Suma krotność sprawozdana	2 440	3 122	3 104	3 206	3 377
Suma wartość sprawozdana [PLN]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS</b>					
Liczba pacjentów	181	172	156	-	-
Suma krotność sprawozdana [mln j.m.]	41,33	46,59	12,18	-	-

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	16,51	18,62	4,84	-	-
<b>FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS RECOMBINATE</b>					
Liczba pacjentów	129	158	334	338	353
w tym pacjenci ≤2 r.ż.	25	40	38	30	27
Suma krotność sprawozdana [mln j.m.]	12,20	15,20	48,35	72,14	74,07
w tym pacjenci ≤2 r.ż.	0,57	0,85	0,82	0,62	0,87
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	10,85	11,98	22,24	24,58	19,62
w tym pacjenci ≤2 r.ż.	0,51	0,67	0,46	0,33	0,28
<b>WARTOŚCI ŁĄCZNI</b>					
Liczba pacjentów leczonych w programie z rozpoznaniem ICD 10 D 66	319	334	350	348	362
w tym pacjenci ≤2 r.ż.	25	41	41	31	30
Liczba pacjentów nowo włączanych do programu pacjentów w wieku ≤2 r.ż.	14	26	19	16	14
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	28,67	31,88	28,38	25,83	21,56
w tym pacjenci ≤2 r.ż.	0,58	0,80	0,57	0,42	0,43



Rysunek 1. Wykres zależności liczby pacjentów leczonych w PL B.15 od ich wieku [dane NFZ za rok 2022]

Oś rzędnych przedstawia liczbę pacjentów, oś odciętych przedstawia wiek pacjentów.

### **Eksperti kliniczni**

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 lat z ciężką postacią hemofilii A* z trudnym dostępem dożylnym definiowanym jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe	<b>prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński</b> <b>Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	ok. 26	ok. 2-4	wszyscy	szacunki własne
	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz</b> <b>Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	ok. 25	2-4	wszyscy	szacunki własne
	<b>prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Ryba</b> <b>Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	29/335	10	100%	Dane bardzo szacunkowe z ośrodków pediatrycznych leczących hemofilię + konferencja Postępy w Hemostazie 2022
Dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 lat z ciężką postacią hemofilii A* z co najmniej 3 krwawieniami rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII	<b>prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński</b> <b>Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	ok. 26	ok. 2-4	wszyscy	szacunki własne
	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz</b> <b>Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	ok. 25	2-4	wszyscy	szacunki własne
	<b>prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Ryba</b> <b>Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	23	Nie znam danych	100%	j.w.
Dzieci z ciężką postacią hemofilii A* od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia <u>do ukończenia 2 r.ż.**</u>	<b>prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński</b> <b>Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	ok. 22	ok. 10	wszyscy	szacunki własne
	<b>prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz</b> <b>Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	ok. 22	ok. 10	wszyscy	szacunki własne
	<b>prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Ryba</b> <b>Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej</b>			
	23	Nie znam danych (10)	100%	j.w.

\*Poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu naturalnego.

\*\*Emicizumab stosowany w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień.

### 3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 17.11.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych dotyczących profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię u dzieci. Dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych przeprowadzonych w ramach raportu nr OT.422.0.1.2023a oraz raportu numer OT.422.1.37.2023 Agencji.

Przeszukano następujące źródła:

- Agency for Healthcare Research and Quality, <https://www.ahrq.gov/>;
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, <https://www.ahcdo.org.au/>;
- British Society for Haematology, <https://b-s-h.org.uk/>;
- European Association for Haemophilia and Allied Disorders, <https://www.eahad.org/>;
- European Haemophilia Consortium, <https://www.ehc.eu/>;
- European Haemophilia Network, <https://www.euhanet.org/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- Haemophilia Foundation Australia, <https://www.haemophilia.org.au/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Nordic Hemophilia Council, <https://www.nordhemophilia.org/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, <https://pthit.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <https://ptohd.pl/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>.
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, <https://www.ukhcdo.org/guidelines/>;
- World Federation of Hemophilia, <https://wfh.org/>.
- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „haemophilia”, „hemophilia”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „hemofilia”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Na potrzeby niniejszej analizy opisano 8 dokumentów, w których omówiono leczenie chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII: wytyczne polskie (PTHiT 2016, PTOiHD 2022), wytyczne światowe (WFH 2020), amerykańskie (3 dokumenty MASAC z 2022 r. oraz 1 dokument MASAC z 2023 r.) oraz brytyjskie (BSH 2020). W pracach PTOiHD 2022 oraz BSH 2020 przedstawiono zalecenia dot. leczenia hemofilii w populacji pediatrycznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTHiT 2016 (Polska)</b></p>	<p><u>Wytyczne postępowania w hemofilii A niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII opracowane przez Grupę Roboczą ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów</u></p> <p>Leki hamujące krwawienia w hemofilii:</p> <p>Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii pozostaje stosowanie koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (terapia substytucyjna). W leczeniu hemofilii stosuje się także desmopresynę i różne leki wspomagające, które, co prawda, nie zwiększają aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, ale wpływają korzystnie na hemostazę w innych mechanizmach. Poniżej wymieniono, a następnie scharakteryzowano leki hemostatyczne stosowane u chorych na hemofilię:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczopochodne czynniki krzepnięcia),</li> <li>✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia),</li> <li>✓ koncentraty FVIII i FIX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (extended half-life; EHL),</li> <li>✓ 1-deamino-8-D-arginino wazopresyna (DDAVP), czyli desmopresyna,</li> <li>✓ leki wspomagające: kwas traneksamowy (tranexamic acid; TXA) i miejscowe środki hemostatyczne.</li> </ul> <p>○ Wytyczne odnośnie do wyboru koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu chorych na hemofilię A:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.</li> <li>• W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda.</li> <li>• Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone (zawiera FVIII i FIX) i krioprecypitat (zawiera FVIII, ale nie zawiera FIX) nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.</li> <li>• W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo.</li> <li>• W chwili, kiedy ukończono formułowanie niniejszych wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc, efmoroctocogum alfa) został zarejestrowany w UE w listopadzie 2015 r.</li> </ul> <p>Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono definicje różnych form leczenia substytucyjnego w hemofilii:</p> <table border="1" data-bbox="375 869 1444 1249"> <tbody> <tr> <td data-bbox="375 869 614 913">Leczenie epizodyczne („na żądanie”)</td> <td data-bbox="614 869 1444 913">Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 913 614 958">Długoterminowa profilaktyka</td> <td data-bbox="614 913 1444 958"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 958 614 1025">Pierwotna profilaktyka</td> <td data-bbox="614 958 1444 1025">Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1025 614 1115">Wtórna profilaktyka</td> <td data-bbox="614 1025 1444 1115">Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1115 614 1182">Trzeciorzędowa profilaktyka</td> <td data-bbox="614 1115 1444 1182">Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1182 614 1249">Inne formy profilaktyki Okresowa profilaktyka</td> <td data-bbox="614 1182 1444 1249">Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku</td> </tr> </tbody> </table> <p>*długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku;</p> <p>**duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A:       <ul style="list-style-type: none"> <li>• U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień.</li> <li>• U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A, u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej.</li> <li>• U każdego chorego na ciężką hemofilię A z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień.</li> <li>• 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.</li> <li>• Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii A: podawanie FVIII w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień. U części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część pacjentów będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania.</li> <li>• Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia).</li> <li>• Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia (breakthrough bleeding), należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) albo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej.</li> <li>• Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów 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.</li> <li>• Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego</li> </ul> </li> </ul>	Leczenie epizodyczne („na żądanie”)	Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.	Długoterminowa profilaktyka		Pierwotna profilaktyka	Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia	Wtórna profilaktyka	Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych	Trzeciorzędowa profilaktyka	Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów	Inne formy profilaktyki Okresowa profilaktyka	Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku
Leczenie epizodyczne („na żądanie”)	Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.												
Długoterminowa profilaktyka													
Pierwotna profilaktyka	Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia												
Wtórna profilaktyka	Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych												
Trzeciorzędowa profilaktyka	Regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów												
Inne formy profilaktyki Okresowa profilaktyka	Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII lub FIX, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii.</li> <li>• W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci 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:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Oceniać stan narządu ruchu badaniem fizykalnym; zaleca się stosowanie skali HJHS (ang. Haemophilia Joint Health Score).</li> <li>b) Notować wszystkie epizody krwawień w trakcie stosowania profilaktyki oraz analizować ich potencjalne przyczyny tak, aby modyfikując schemat profilaktyki, można było skuteczniej im zapobiegać.</li> <li>c) Oceniać stosowanie się pacjenta (rodziców pacjenta) do wymogów schematu profilaktyki. Nieprzestrzeganie zasad profilaktyki może być przyczyną jej nieskuteczności.</li> <li>d) Okresowo oceniać najniższą aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu pacjenta poddanego długoterminowej profilaktyce. Występowanie krwawień i stwierdzenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia.</li> </ol> </li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów:</i></p> <p><i>Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie występuje.</i></p>
PTOiHD 2022 (Polska)	<p><u>Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A</u></p> <p>Wielodyscyplinarną, kompleksową opiekę nad dziećmi chorymi na hemofilię prowadzi w Polsce 15 ośrodków leczenia wrodzonych skaz krwotocznych, zlokalizowanych najczęściej przy klinikach hematologii i onkologii dziecięcej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Podstawy opieki nad dziećmi z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi: Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią A w profilaktyce i w leczeniu krwawień jest uzupełnianie niedoboru brakującego czynnika krzepnięcia. Ogólne zasady postępowania substytucyjnego sprowadzają się do:       <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyboru odpowiedniego preparatu,</li> <li>• ustalenia właściwej dawki, tak aby po przetoczeniu aktywność brakującego czynnika w osoczu biorcy wzrosła do granic zapewniających hemostazę,</li> <li>• powtarzania przetoczeń w odpowiednich odstępach czasu.</li> </ul> </li> <li>○ Ogólne zasady postępowania terapeutycznego w hemofilii A:       <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII lub IX, preparaty omijające, takie jak aPCC i rFVIIa, oraz <b>emicizumab</b>.</li> <li>• W ciężkiej postaci hemofilii postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom.</li> <li>• Według aktualnego programu NFZ rozróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotna profilaktyka krwawień dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. r.ż. Wtórna profilaktykę krwawień prowadzi się u dzieci chorych na hemofilię A od 1. dnia życia do ukończenia 18. r.ż., po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.</li> </ul> </li> <li>○ Postępowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii A       <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardem postępowania w tej grupie pacjentów jest spersonalizowana profilaktyka oparta na wyniku indywidualnej analizy farmakokinetyki czynnika krzepnięcia stosowanego u danego pacjenta. Ten sposób postępowania pozwala na zrealizowanie podstawowego celu profilaktyki, którym jest umożliwienie chorym na hemofilię prowadzenia zdrowego trybu życia i aktywności fizycznej o jakości porównywalnej z ludźmi zdrowymi. W Polsce ramy takiego postępowania wyznacza Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia „Profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B” – załącznik B.15. Program zezwala w profilaktyce pierwotnej i wtórnej na stosowanie dawki 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.</li> <li>• Należy pamiętać, że w przypadku wystąpienia krwawienia u pacjenta w trakcie profilaktyki interwencyjnie należy stosować ten sam preparat VIII czynnika krzepnięcia co w profilaktyce.</li> <li>• Zasady dawkowania czynników osoczowych u dzieci chorych na hemofilię A: Na podstawie doświadczeń w stosowaniu koncentratów czynników stwierdzono, że u pacjentów z hemofilią A po przetoczeniu 1 jednostki czynnika VIII na 1 kg m.c. aktywność VIII:C zwiększa się przeciętnie o 2% normy. Przy obliczaniu dawki można się posłużyć więc wzorem: Dawka czynnika VIII (liczba jednostek czynnika VIII) = masa ciała (kg) × pożądany wzrost aktywności cz. VIII (% normy) × 0,5.</li> </ul> </li> <li>○ Profilaktyka za pomocą czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania:       <ul style="list-style-type: none"> <li>• W profilaktyce z zastosowaniem SHL (ang. standard half-life) trzeba pamiętać, że najmłodszy chorzy z hemofilią A wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu nawet co drugi dzień. Tym samym dla pacjentów bardzo istotny jest dostęp do naczyń obwodowych, co szczególnie u najmłodszych i ich opiekunów jest bardzo obciążające. Leczenie to może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i ograniczenia istotnych aktywności, co wpływa na niską ocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. health-related quality of life – HRQoL). Odpowiedzią na te niedogodności było wytworzenie koncentratów o wydłużonym</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>czasie półtrwania (ang. extended plasma half-life products – EHL). Jest to grupa preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia (ang. recombinant clotting factor – rCF), których czas półtrwania (T1/2) wydłużono co najmniej 1,3-krotnie w porównaniu z koncentratami SHL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przechodząc z profilaktyki SHL na profilaktykę EHL, zazwyczaj zmniejsza się częstość dawkowania czynnik VIII z 3 do 2 razy w tygodniu, a w przypadku FIX z 2 razy w tygodniu do jednego podania na 7-10 dni.</li> <li>• Pełna realizacja nowo zdefiniowanych celów leczenia profilaktycznego EHL, z uwagi na wydłużony czas półtrwania oraz wyższe trough level, stanowi bardzo dobry wybór, choć jak dotychczas niedostępny dla polskich dzieci.</li> </ul> <p><u>Poziom dowódów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>
<p><b>MASAC 2022 i MASAC 2023 (USA)</b></p>	<p>Dokument MASAC 280 – Zalecenia MASAC dotyczące produktów licencjonowanych do leczenia hemofilii i wybranych zaburzeń krwotocznych.</p> <p><b>Leczenie hemofilii A</b></p> <p><u>Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkty rFVIII są zalecanym leczeniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A. Możliwym wyjątkiem od tego zalecenia jest nowo zdiagnozowana osoba, która powinna również rozważyć wraz ze swoim lekarzem rozpoczęcie leczenia produktem FVIII/czynnikiem von Willebranda (VWF) pochodzącym z osocza (patrz zalecenie MASAC 243).</li> </ul> <p><u>Bispecyficzne przeciwciało na hemofilię A (emicizumab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Emicizumab</b> jest humanizowanym, bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z FIX/FIXa i FX/FXa, zastępując w ten sposób brakujący czynnik VIII w celu zapobiegania lub ograniczania występowania krwawień u pacjentów z hemofilią A. W badaniach klinicznych III fazy wykazano, że jest bezpieczny i skuteczny u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt chorych na hemofilię A z inhibitorami lub bez. 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, dla schematów profilaktyki emicizumabu obejmujących dawki co tydzień, co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie. Wstępne doświadczenie sugeruje, że u osób poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym standardowa przedoperacyjna dawka FVIII i stopniowo zmniejszające się dawki pooperacyjne mogą być bezpieczne i skuteczne, podczas gdy w przypadku niektórych mniejszych operacji odpowiednia może być mała dawka FVIII lub brak FVIII.</li> </ul> <p><u>Terapia genowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Waloktokogen roksaparoweku to produkt terapii genowej zatwierdzony do stosowania u osób dorosłych chorych na ciężką hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII z aktywnością czynnika VIII &lt; 1 j.m./dl) bez istniejących wcześniej przeciwciał przeciwko serotypowi 5 wirusa związanego z adenowirusem (AAV5) wykrytych testem zatwierdzonym przez FDA. Produkt terapii genowej wykorzystuje wektor AAV5 do transferu genu <i>in vivo</i> i jest podawany w postaci pojedynczej infuzji dożylnej. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności waloktokogenu roksaparoweku u pacjentów z inhibitorami FVIII w wywiadzie. Przed rozpoczęciem terapii genowej należy ocenić stan wątroby (np. poprzez pomiar enzymów wątrobowych oraz wykonanie USG wątroby i/lub elastografii).</li> </ul> <hr/> <p>Dokument MASAC 272 – Zalecenia MASAC dotyczące produktów licencjonowanych do leczenia hemofilii i innych zaburzeń krwotocznych. Zalecenia dla pracowników służby zdrowia i lekarzy leczących pacjentów z hemofilią A i B, chorobą von Willebranda i innymi wrodzonymi skazami krwotocznymi.</p> <p>Leczenie hemofilii A</p> <p><u>Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII</u></p> <p>Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII są zalecanym leczeniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A. Możliwym wyjątkiem od tego zalecenia są osoby z nowo zdiagnozowaną chorobą, które wraz z personelem medycznym powinni również rozważyć rozpoczęcie leczenia czynnikiem VIII/czynnikiem von Willebranda pochodzącym z osocza (VWF).</p> <p>Ryzyko zakażenia ludzkim wirusem związane z rekombinowanym czynnikiem VIII jest niezwykle niskie. Nie zgłaszano serokonwersji do ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B), ani wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) w przypadku któregośkolwiek z obecnie dostępnych koncentratów rekombinowanego czynnika VIII.</p> <p><u>Koncentraty czynnika VIII pochodzenia osocznego</u></p> <p>Ulepszone procesy usuwania wirusów i praktyki przesiewowe dawców zaowocowały koncentratami czynnika VIII pochodzącymi z osocza, które znacznie zmniejszają ryzyko przenoszenia HIV, WZW B i WZW C. Nie zgłoszono serokonwersji do HIV, WZW B lub WZW C w przypadku któregośkolwiek z koncentratów czynnika VIII pochodzenia osocznego sprzedawanego obecnie w USA, w tym produktów ogrzewanych na sucho, podgrzewanych w roztworze wodnym (pasteryzowanych), traktowanych rozpuszczalnikiem/detergentem i/lub powinowactwem immunologicznym oczyszczonym. Wydaje się, że każda z tych metod znacznie zmniejszyła ryzyko przeniesienia wirusa w porównaniu ze starszymi metodami inaktywacji wirusa.</p> <p><u>Bispecyficzne przeciwciało na hemofilię A (Hemlibra – emicizumab)</u></p> <p>Podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>niż przy podawaniu czynnika VIII, ze schematami profilaktyki emicizumabu z dawkowaniem co tydzień, co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie. Wstępne doświadczenia sugerują, że u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym standardowa dawka czynnika VIII przed operacją i zmniejszanie dawek pooperacyjnych może być bezpieczne i skuteczne, podczas gdy przy niektórych mniejszych operacjach odpowiednia może być niska dawka czynnika VIII lub jej brak.</p> <p><u>Krioprecypitat niezalecany przy hemofilii A</u></p> <p>Dostępne są produkty czynnika VIII, które wytwarzane są za pomocą technologii rekombinacji, a zatem teoretycznie nie przenoszą ludzkich wirusów. Ponadto metody inaktywacji wirusów (suche ciepło, pasteryzacja, obróbka rozpuszczalnikowo-detergentowa, oczyszczanie metodą immunopowinowactwa) spowodowały zmniejszenie ryzyka transmisji HIV, WZW B i WZW C za pomocą koncentratów czynnika VIII pochodzących z osocza.</p> <p>Pomimo badań przesiewowych dawców za pomocą testów kwasu nukleinowego (NAT) w kierunku HIV, WZW B i WZW C, krioprecypitat może być nadal zakaźny. Obecne szacunki dotyczące ryzyka zakażenia wirusem HIV lub WZW C z pojedynczej jednostki krwi wynoszą około 1 na 1 000 000 oddanych krwi.</p> <p>Z tych powodów krioprecypitat, który nie został poddany żadnym etapom eliminacji wirusów, nie powinien być stosowany jako alternatywna metoda leczenia hemofilii A, chyba że istnieje ryzyko utraty życia lub kończyny i nie jest dostępny koncentrat czynnika VIII.</p> <p>Dokument MASAC 268 – Zalecenia dotyczące stosowania i leczenia <b>emicizumabem</b> (Hemlibra) w przypadku hemofilii A z inhibitorami i bez nich.</p> <p><b>Emicizumab</b> jest wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u dorosłych i dzieci w każdym wieku, noworodków i starszych, z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. Lek podaje się podskórnie w dawce nasycającej 3 mg/kg tygodniowo w 4 dawkach, po których następuje jeden z trzech kolejnych schematów dawkowania podtrzymującego: 1,5 mg/kg tygodniowo, 3 mg/kg co 2 tygodnie lub 6 mg/kg co 4 tygodnie. Przy wszystkich dawkach we wszystkich grupach wiekowych, z inhibitorami lub bez, występuje znaczne zmniejszenie częstości krwawień w skali roku. Czynniki VIII i emicizumab są zasadniczo różnymi białkami i są inaczej regulowane. Niektóre różnice pomiędzy nimi przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1" data-bbox="373 981 1439 1301"> <thead> <tr> <th data-bbox="373 981 906 1021">Czynnik VIII</th> <th data-bbox="906 981 1439 1021">Emicizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="373 1021 906 1050">Wiele miejsc interakcji</td> <td data-bbox="906 1021 1439 1050">Pojedyncze miejsca interakcji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1050 906 1099">Wysokie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres nanomolowy od niskiego do wysokiego)</td> <td data-bbox="906 1050 1439 1099">Niskie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres mikromolowy)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1099 906 1128">Pełna aktywność kofaktora</td> <td data-bbox="906 1099 1439 1128">Częściowa aktywność kofaktora</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1128 906 1178">Enzym i substrat są w nadmiarze w stosunku do kofaktora</td> <td data-bbox="906 1128 1439 1178">Przeciwnie jest w nadmiarze w stosunku do enzymu i substratu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1178 906 1227">Aktywowany czynnik VIII ma mechanizm włączania/wyłączenia</td> <td data-bbox="906 1178 1439 1227">Emicizumab nie ma mechanizmu włączania/wyłączenia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1227 906 1256">Wysoki poziom samoregulacji</td> <td data-bbox="906 1227 1439 1256">Niski poziom samoregulacji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1256 906 1285">Podawany dożylnie</td> <td data-bbox="906 1256 1439 1285">Podawany podskórnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1285 906 1301">Okres półtrwania wynosi od godzin do dni</td> <td data-bbox="906 1285 1439 1301">Okres półtrwania to tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lekarze/doradcy opiekujący się osobami chorymi na hemofilię typu A w każdym wieku i o każdym stopniu zaawansowania, z inhibitorami lub bez, powinni omówić z nimi tę nową opcję terapeutyczną, w tym ocenę ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem emicizumabu w porównaniu z istniejącą terapią. Emicizumab jest zarejestrowany w leczeniu hemofilii A z inhibitorami lub bez w każdym wieku. Ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku śródczaszkowego przed rozpoczęciem profilaktyki czynnikiem VIII, należy rozważyć profilaktykę emicizumabem u niemowląt w dowolnym momencie po urodzeniu. Obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Należy zauważyć, że obecnie dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania emicizumabu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, a ekspozycja farmakokinetyczna jest prawdopodobnie mniejsza niż u starszych niemowląt i dzieci. Jednak zgromadzone doświadczenia z pojedynczej instytucji i sponsorowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność profilaktyczną emicizumabu u niemowląt.</p> <p><u>Zalecenia dot. rozpoczęcia leczenia emicizumabem u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów</u></p> <p>Kontynuacja profilaktyki czynnikiem VIII w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia emicizumabem jest powszechnym i uzasadnionym podejściem. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że ustalony poziom emicizumabu osiąga się dopiero po podaniu czterech cotygodniowych dawek po 3 mg/kg, uzasadnione może być kontynuowanie profilaktyki czynnikiem VIII u wybranych pacjentów w oparciu o historię krwawień i poziom aktywności fizycznej, dopóki nie będą oni gotowi do rozpoczęcia dozowania podtrzymującego.</p> <p><u>Zalecenia dot. rozpoczęcia leczenia ostrych krwawień w hemofilii A bez inhibitorów</u></p> <p>Pomimo skuteczności w zapobieganiu krwawieniom, klinicyści w hemofilii A powinni nadal spodziewać się krwawień przełomowych u pacjentów stosujących profilaktykę <b>emicizumabem</b>, co w przypadku hemofilii A bez inhibitorów prawdopodobnie będzie oznaczać konieczność jednoczesnego zastosowania terapii zastępczej czynnikiem VIII. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem koncentratów czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę <b>emicizumabem</b>. W szczególności nie zaobserwowano żadnych zdarzeń zakrzepowych ani mikroangiopatii zakrzepowej. Poniżej przedstawiono kilka szczególnych zaleceń, które należy rozważyć w tej grupie pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogólne podejście do krwawienia międzymiesiącowego: <b>emicizumab</b> prawdopodobnie zmieni fenotyp krwawienia hemofilii A bez inhibitorów na łagodniejszy ze znacznym zmniejszeniem częstości krwawień</li> </ul>	Czynnik VIII	Emicizumab	Wiele miejsc interakcji	Pojedyncze miejsca interakcji	Wysokie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres nanomolowy od niskiego do wysokiego)	Niskie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres mikromolowy)	Pełna aktywność kofaktora	Częściowa aktywność kofaktora	Enzym i substrat są w nadmiarze w stosunku do kofaktora	Przeciwnie jest w nadmiarze w stosunku do enzymu i substratu	Aktywowany czynnik VIII ma mechanizm włączania/wyłączenia	Emicizumab nie ma mechanizmu włączania/wyłączenia	Wysoki poziom samoregulacji	Niski poziom samoregulacji	Podawany dożylnie	Podawany podskórnie	Okres półtrwania wynosi od godzin do dni	Okres półtrwania to tygodnie
Czynnik VIII	Emicizumab																		
Wiele miejsc interakcji	Pojedyncze miejsca interakcji																		
Wysokie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres nanomolowy od niskiego do wysokiego)	Niskie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres mikromolowy)																		
Pełna aktywność kofaktora	Częściowa aktywność kofaktora																		
Enzym i substrat są w nadmiarze w stosunku do kofaktora	Przeciwnie jest w nadmiarze w stosunku do enzymu i substratu																		
Aktywowany czynnik VIII ma mechanizm włączania/wyłączenia	Emicizumab nie ma mechanizmu włączania/wyłączenia																		
Wysoki poziom samoregulacji	Niski poziom samoregulacji																		
Podawany dożylnie	Podawany podskórnie																		
Okres półtrwania wynosi od godzin do dni	Okres półtrwania to tygodnie																		



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wymagających leczenia. Leczenie znaczących i poważnych lub zagrażających życiu krwawień należy kontynuować bezzwłocznie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie koncentraty czynnika VIII (pochodzące z osocza i rekombinowane o standardowym okresie półtrwania i wydłużonym okresie półtrwania) mogą być stosowane w krwawieniach międzymiesiączkowych. Dawkowanie powinno być zgodne z tymi samymi zaleceniami co w przypadku terapii zastępczej czynnikiem VIII.</li> <li>• Leki przeciwfibrinolityczne można stosować w połączeniu z koncentratami czynnika VIII, jeśli istnieją wskazania kliniczne w przypadku krwawienia z błony śluzowej lub drobnych zabiegów w jamie ustnej.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. postępowania chirurgicznego emicizumabem</u></p> <p>Emicizumab chociaż poprawia hemostazę, nie normalizuje jej. Jest to szczególnie ważne przy planowaniu kontroli hemostatycznej w warunkach chirurgicznych. W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów uzyskano odpowiednią kontrolę hemostatyczną za pomocą samego emicizumabu w przypadku drobnych zabiegów chirurgicznych, podczas gdy u innych nie. Nie należy zakładać, że sam emicizumab jest odpowiedni do dużych zabiegów, w przypadku których obecne standardy opieki mają na celu utrzymanie poziomu czynników w normalnym zakresie przez okres ki ku dni.</p> <p>Dokument MASAC 267 – Zalecenia MASAC dotyczące profilaktyki hemofilii A i B z inh bitorami i bez nich.</p> <p>W związku z wykazanymi korzyściami z profilaktyki rozpoczętej w młodym wieku u osób z hemofilią A lub B, MASAC zaleca, aby profilaktyka była uważana za standardowa terapię dla osób z ciężką postacią hemofilii A lub B (czynnik VIII lub czynnik IX &lt;1%), w tym z inhibitorami. Leczenie profilaktyczne można również rozważyć w przypadku hemofilii umiarkowanej i łagodnej z ciężkim fenotypem. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć wcześniej (przed wystąpieniem częstych krwawień). Wprowadzenie <b>emicizumabu</b> doprowadziło do ponownego rozważenia profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowe.</p> <p>Światowa Federacja Hemofilii podaje szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki, które popiera MASAC. W szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktykę należy rozpocząć we wczesnym wieku, najlepiej przed ukończeniem 3 roku życia i przed drugim krwawieniem do stawu; można rozważyć profilaktykę w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, aby zmniejszyć częstość występowania krwotoku śródczaszkowego.</li> <li>• Profilaktyka powinna być zindywidualizowana (poprzez dostosowanie dawki i/lub częstotliwości podania) i wystarczająca do zapobiegania wszystkim krwawieniom przez cały czas.</li> <li>• Opcje profilaktyki obejmują standardowy czynnik osoczo pochodny, czynnik rekombinowany o standardowym okresie półtrwania; czynnik rekombinowany o przedłużonym okresie półtrwania i substytucję beczynnikiem.</li> </ul> <p><u>Profilaktyka czynnikiem</u></p> <p>Istnieje kilka strategii profilaktyki uwzględniających wiek inicjacji, wybór produktu, częstość podawania i dostęp żylny. Wiek rozpoczęcia profilaktyki zależy również od przebiegu klinicznego, dostępu żylnego i celu leczenia. Optymalne wyniki są związane z młodym wiekiem inicjacji.</p> <p>Do profilaktyki hemofilii A i B bez inhibitorów dopuszczono kilka produktów zastępujących czynnik. Opcje obejmują zarówno wymianę czynnika pochodzenia osocznego, jak i rekombinowanego. Produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania. Jedynym zatwierdzonym produktem niebędącym substytutem czynnika jest <b>emicizumab</b> (humanizowane, bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, zatwierdzone do profilaktyki u osób w każdym wieku z hemofilią A z inhibitorami lub bez inh bitorów). W niektórych przypadkach leki omijające mogą być stosowane profilaktycznie u pacjentów z inhibitorami, ale w przypadku pacjentów z hemofilią A i inh bitorami ta strategia jest mniej skuteczna niż profilaktyka <b>emicizumabem</b>.</p> <p>W celu poprawy dostępu żylnego i ułatwienia regularnych wlewów można zastosować urządzenia do centralnego dostępu żylnego. Jednak centralne cewniki żyłne mogą prowadzić do infekcji i zakrzepicy.</p> <p>Istnieją różne strategie profilaktyki czynnikiem w zależności od dawki i częstości podawania, które można dostosować indywidualnie do pacjenta. Dawkowanie i częstotliwość mogą być zindywidualizowane/dostosowane na podstawie badań farmakokinetycznych. Profilaktykę można rozpocząć od strategii zwiększania dawki, zaczynając od podania raz w tygodniu, a następnie zwiększając ją w razie potrzeby w zależności od częstości krwawień.</p> <p>Czynniki o standardowym okresie półtrwania w profilaktyce w hemofilii A stosowane są zwykle podawane 2-4 razy w tygodniu, podczas gdy czynniki o przedłużonym okresie półtrwania w profilaktyce są zwykle podawane 1-3 razy w tygodniu. Cele terapii obejmują minimalne poziomy czynnik wynoszące co najmniej 1% (&gt;3-5% lub więcej, jeśli to możliwe) oraz minimalne samoistne krwawienie lub jego brak.</p> <p><u>Profilaktyka emicizumabem w hemofilii A</u></p> <p>Po początkowych czterech cotygodniowych dawkach nasycających emicizumabu częstość podawania dawek podtrzymujących może wynosić co 1, 2 lub 4 tygodnie, łącznie 6 mg/kg mc/miesiąc. Żadne testy laboratoryjne nie są obecnie zatwierdzone do monitorowania odpowiedzi na emicizumab. Emicizumab, jako pierwszy zatwierdzony substytut bez czynnika, doprowadził do ponownego rozważenia sposobu definiowania profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowe. Cele profilaktyki emicizumabem pozostają takie same jak w przypadku profilaktyki czynnikiem, ponieważ regularne podawanie profilaktycznego środka hemostatycznego należy rozważyć tak wcześnie, jak to możliwe, aby zapobiec długotrwałym powikłaniom krwawienia do układu mięśniowo-szkieletowego i umożliwić pacjentowi prowadzenie aktywnego życia fizycznego zbliżonego do jakości życia osoby zdrowej.</p> <p>Wdrażając profilaktykę czynnikiem, należy jasno określić intensywność i czas podawania dawki. Nie ma określonego optymalnego czasu profilaktyki emicizumabem innego niż przed ukończeniem 3 roku życia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i/lub drugim krwawieniem do stawu, jak w przypadku pierwotnej profilaktyki czynnikowej. Zapobieganie krwawieniom we wczesnym okresie życia, w tym zmniejszenie ryzyka krwotoku śródczaszkowego, jest możliwe, jeśli profilaktyka emicizumabem zostanie wdrożona przed ukończeniem 6 miesiąca życia. Jednakże potrzebne są dodatkowe dane, aby ustalić, czy profilaktyka emicizumabem wdrożona we wczesnym okresie życia (przed ukończeniem 3 roku życia) może dodatkowo zmniejszyć ryzyko artropatii hemofilowej.</p> <p>Należy monitorować przestrzeganie zaleceń profilaktycznych. Opcje monitorowania obejmują samoraportowanie (ang. self-report), dzienniki elektroniczne i raporty apteczne. VERITAS-Pro jest zwalidowanym narzędziem do oceny przestrzegania profilaktyki czynnikowej. Regularna obserwacja i wykorzystanie multidyscyplinarnego podejścia zespołowego mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia przestrzegania wspólnie ustalonego schematu profilaktycznego. Ze względu na nieuniknione zmiany w aktywności fizycznej i ryzyko urazowego krwawienia, schemat profilaktyczny pacjenta może wymagać zmian sezonowych przez całe życie. Dostępne są wspólne narzędzia do podejmowania decyzji, które pomagają pracownikom służby zdrowia i pacjentom kierować podejmowaniem decyzji dotyczących profilaktyki. Narzędzia te należy aktualizować w zależności od dostępności nowych produktów.</p> <p>Po rozpoczęciu profilaktyki może być konieczne kontynuowanie wybranej terapii przez całe życie. Powody przerywania profilaktyki obejmują: powstanie inhibitora podczas profilaktyki czynnikowej (brak odpowiedzi na czynnik VIII lub IX) oraz preferencje pacjenta za zgodą lekarza.</p> <hr/> <p><i>Dotyczy wszystkich dokumentów MASAC.</i></p> <p><i><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</u></i></p> <p><i><u>Konflikt interesów: nie przedstawiono</u></i></p> <p><i>Materiał udostępniony wyłącznie w celach informacyjnych. Narodowa Fundacja Hemofilii nie udziela porad lekarskich ani nie zajmuje się praktyką lekarską. Narodowa Fundacja Hemofilii w żadnym wypadku nie zaleca szczególnego leczenia dla określonych osób, a we wszystkich przypadkach zaleca konsultację z lekarzem lub lokalnym ośrodkiem leczenia przed podjęciem jakiegokolwiek leczenia.</i></p>
WFH 2020 (światowe)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia hemofilii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka polega na dożylnym podawaniu koncentratu czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu.</li> <li>• Profilaktyka zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniom stawów, co powinno być celem terapii, i pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego (poziom 2).</li> <li>• Udowodniono przydatność profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia nawet w sytuacjach, kiedy poziom czynnika nie był przez cały czas utrzymywany powyżej 1 j.m./dl.</li> <li>• Nie jest jasne, czy wszyscy pacjenci powinni kontynuować profilaktykę przez czas nieokreślony, po osiągnięciu dorosłości. Choć niektóre dane wskazują, że część młodych dorosłych pacjentów jest w stanie dobrze funkcjonować bez profilaktyki, trzeba wykonać więcej badań, aby ustalić przejrzyste zalecenia.</li> <li>• U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami, szczególnie do tych samych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4 do 8 tygodni, żeby przerwać cykl krwawień. Może być to połączone z intensywną fizjoterapią lub synowiortezą.</li> <li>• Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednakże zmniejsza częstotliwość krwawień i może spowolnić progresję choroby stawów i poprawić jakość życia.</li> <li>• Profilaktyka – stosowana tak, jak obecnie, w krajach, gdzie nie ma istotnego ograniczenia zasobów – jest leczeniem kosztownym. Jest ona możliwa tylko wtedy, gdy na opiekę nad chorymi na hemofilię przeznaczone zostaną znaczne fundusze. Długofalowo jednak jest ona opłacalna finansowo, ponieważ eliminuje koszty związane z leczeniem uszkodzeń stawów i poprawia jakość życia.</li> </ul> </li> <li>○ Sposób podania i schematy dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Protokół z Malmö: 25–40 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A.</li> <li>✓ Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A.</li> </ul> </li> <li>• Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynnika. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu.</li> <li>• Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia.</li> <li>• Jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego.</li> <li>• Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta.</li> <li>• Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu (poziom 4).</li> </ul> </li> <li>○ Leki hemostatyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych WFH zdecydowanie zaleca stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza (poziom 5).</li> <li>• Koncentraty czynnika VIII są w hemofilii A lekami z wyboru. <ul style="list-style-type: none"> <li>Dawkowanie/ podawanie:</li> <li>W przypadku braku inhibitora, każda jednostka czynnika VIII na kilogram masy ciała podana we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika VIII w osoczu o około 2 j.m./dl. (poziom 4).</li> <li>Okres półtrwania czynnika VIII wynosi około 8–12 godzin.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziom czynnik u pacjenta należy zmierzyć 15 minut po infuzji, aby zweryfikować obliczoną dawkę (poziom 4).</p> <p>Czynnik VIII powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 3 ml na minutę u dorosłych i 100 jednostek na minutę u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce produktu (poziom 5).</p> <p>Wlew ciągły pozwala uniknąć wahań poziomu czynnika i jest uważany przez niektórych za korzystniejszy i wygodniejszy. Jednakże pacjenci muszą być często monitorowani z powodu możliwości awarii pompy (poziom 3).</p> <p>Wlew ciągły może prowadzić do redukcji całkowitej ilości zużywanych koncentratów czynnika krzepnięcia i może być bardziej opłacalny u pacjentów z ciężką hemofilią. To porównanie opłacalności może zależeć od dawek użytych do wlewów ciągłych i do wlewów bolusów koncentratu.</p> <p>Dawkę do wlewu ciągłego ustala się w oparciu o częste badania poziomu czynnika oraz wyliczony klirens.</p> <p>o <b>Emicizumab:</b></p> <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 nieczynnikową terapię zastępczą, którą można podawać podskórnie (tj., emicizumab).</p> <p>U chorych z ciężkim fenotypem hemofilii A bez inhibitora profilaktyka emicizumabem zapobiega krwawieniom do stawów, spontanicznym i przełomowym krwawieniom. WFH zauważa jednak, że istnieje bardzo niewiele długoterminowych danych na temat wyników leczenia pacjentów i zaleca uzyskanie takich danych.</p> <p>o Inne produkty osoczo pochodne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WFH popiera preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. Powodem są obawy związane z ich jakością i bezpieczeństwem pacjentów. Jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że są one nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia (poziom 5).</li> <li>• 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. Przy wielokrotnych infuzjach ryzyko jest istotne.</li> <li>• W leczeniu hemofilii A krioprecypitat jest lekiem preferowanym w stosunku do świeżo mrożonego osocza (poziom 4).</li> <li>• Świeżo mrożone osocze – ze względu na obawy związane z jego jakością oraz bezpieczeństwem stosowania nie zaleca się podawania osocza, jeżeli dostępne są inne możliwości leczenia (poziom 4).</li> <li>• Krioprecypitat – ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa pacjentów, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane i może być uzasadnione tylko w sytuacjach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne (poziom 4).</li> </ul> <p>o Inne opcje farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wielu przypadkach duże zastosowanie mogą mieć inne leki, takie jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>Poziomy dowodów naukowych (według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom 1 rekomendacja wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku;</li> <li>• Poziom 2 rekomendacja wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem;</li> <li>• Poziom 3 rekomendacja wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne;</li> <li>• Poziom 4 rekomendacja wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p> <p>WFH nie popiera żadnego konkretnego produktu leczniczego ani producenta; wszelkie odniesienia do nazwy produktu nie stanowią poparcia ze strony WFH.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Jedynym źródłem finansowania tych wytycznych było WFH.</p>
BSH 2020 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania profilaktycznej wymiany czynnika u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A</u></p> <p>Podstawowym celem leczenia hemofilii jest zapobieganie krwawieniom; zwykle osiąga się to poprzez profilaktykę. W Wielkiej Brytanii profilaktykę rozpoczyna się w coraz młodszy wieku, a niektórzy dorośli, którzy nie stosowali profilaktyki jako dziecko, rozpoczynają profilaktykę w późniejszym życiu, aby zachować funkcje układu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>Profilaktyka pierwotna: rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, najpóźniej przed drugim krwawieniem do stawu lub w wieku 3 lat, przy braku udokumentowanej choroby stawów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Profilaktyka wtórna: rozpoczyna się po dwóch lub więcej krwawieniach do stawów, ale przed wystąpieniem potwierdzonej choroby stawów. Jest prawdopodobne, że te krwawienia spowodowały subkliniczną, ale ustaloną, nieodwracalną chorobę stawów. Profilaktyka ma na celu ograniczenie konsekwencji tego uszkodzenia poprzez zapobieganie dalszemu krwawieniu, maksymalizację funkcji w perspektywie długoterminowej.</p> <p>Profilaktyka trzeciorzędowa: rozpoczyna się po wystąpieniu klinicznie/radiologicznie widocznej choroby stawów i ma na celu spowolnienie postępu choroby stawów, zmniejszenie bólu i utrzymanie jakości życia. Nie może jednak odwrócić ustalonej choroby stawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rekomendacje dotyczące celu profilaktyki w postępowaniu z osobą chorą na hemofilią: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią powinny otrzymać profilaktykę pierwotną (klasa 1A).</li> <li>• Profilaktykę pierwotną należy rozważyć u wszystkich dzieci z wyjściowym stężeniem czynnika krzepnięcia 1-3 j.m./dl. (klasa 2C).</li> <li>• Profilaktykę należy zaproponować każdemu choremu, u którego wystąpiło jedno lub więcej samoistnych krwawień do stawów (klasa 2C) lub u którego stwierdzono uszkodzenie stawów w wyniku wylewów krwi do stawów, czemu towarzyszy ciągle krwawienie (klasa 1B).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia pierwotnej profilaktyki u dzieci z ciężką hemofilią: <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osoby z ciężką hemofilią z wyjściowym poziomem czynnika krzepnięcia 1–3 j.m./dl profilaktykę pierwotną należy rozpocząć przed lub bezpośrednio po pierwszym krwawieniu do stawu. Zwykle będzie to miało miejsce w czasie chodzenia, w wieku około 12 miesięcy, a na pewno przed ukończeniem 24 miesięcy (klasa 2C).</li> <li>• Po wstępnym leczeniu samoistnego krwotoku śródczaszkowego należy rozpocząć profilaktykę i kontynuować ją długoterminowo (klasa 1C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące wyboru produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór produktu zastępującego czynnik krzepnięcia musi być podejmowany wspólnie z osobą chorą na hemofilię i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym (klasa 1C).</li> <li>• Zamiana produktów zastępujących czynnik może być dokonana u pacjentów z ponad 150 dniami ekspozycji i bez wcześniejszego inh bitora (klasa 1C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące stosowania <b>emicizumabu</b> w ciężkiej hemofilii niepowodzonej inhibitorem: Nie ma RCT porównującego <b>emicizumab</b> ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII, co stanowi istotną lukę w bazie danych. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Emicizumab</b> można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią w wieku &gt;2 lat bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.</li> <li>• Ze względu na ograniczone dane dostępne dla dzieci w wieku &lt;2 lat, zarówno dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii z inhibitorami, jak i bez, zaleca się ostrożność przy rozważaniu <b>emicizumabu</b> w tej grupie wiekowej.</li> <li>• Przed zmianą leczenia należy udzielić porady i wziąć pod uwagę indywidualny styl życia, szczególnie w odniesieniu do aktywności o dużym wpływie.</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia profilaktyki u dzieci: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktykę rozpoczętą ze zmniejszoną częstotliwością należy jak najszybciej rozszerzyć do profilaktyki pełnej natychmiast w przypadku jakiegokolwiek przełomowego wylewu krwi do stawu (klasa 1C).</li> <li>• Droga podania powinna być uzgodniona z rodzicem/opiekunem w zależności od łatwości dostępu żylnego, współpracy dziecka, możliwości technicznych i warunków socjalnych (klasa 2C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące wyboru najbardziej odpowiedniego schematu profilaktyki – farmakokinetyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat profilaktyki nie powinien opierać się na docelowym maksymalnym i minimalnym stężeniu, ale powinien być dostosowany do zapobiegania krwawieniom u danej osoby w ramach jej zwykłego dziennego harmonogramu aktywności. W wielu przypadkach do osiągnięcia tego celu może być wymagane minimum &gt;1 j.m./dl lub nawet &gt;3 j.m./dl (klasa 2C).</li> <li>• Schemat profilaktyki powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z pacjentem i oparty na danych farmakokinetycznych, aktywności pacjenta i preferencjach pacjenta (klasa 2C).</li> <li>• W przypadku małych dzieci dawki należy zaokrąglić w górę do najbliższego rozmiaru fio ki, który zapobiega krwawieniu (klasa 2C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące czasu kontynuacji profilaktyki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka przez całe życie powinna być standardem opieki i należy do niej zachęcać (klasa 1C).</li> <li>• Jeżeli osoba dorosła przerwie profilaktykę, to należy ją wznowić w przypadku wystąpienia samoistnego wylewu krwi do stawu lub jakiegokolwiek krwawienia, które utrudnia naukę, pracę lub jakość życia (klasa 2C).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości,</p> <p>2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</p> <p>B – umiarkowana, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</p> <p>A – wysoka, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>BSH pokrył wydatki poniesione podczas pisania niniejszych wytycznych.</p>

Skróty: aPCC – koncentrat aktywowanego zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrate); BSH - British Society for Haematology; DDAVP – desmopresyna (ang. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin); EHL – wydłużony okres półtrwania (ang. extended half-life); FVIII – czynnik VIII (ang. Factor VIII); FIX – czynnik IX (ang. Factor IX); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus); HJHS - Haemophilia Joint Health Score; HRQoL – jakość życia oparta na zdrowiu (ang. health-related quality of life); MASAC - Medical and Scientific Advisory Council; NAT – test kwasu nukleinowego (ang. nucleic acid test); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PTOiHD - Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej; rFVIIa – rekombinowany aktywowany czynnik VII (ang. recombinant activated factor VII); rCF - rekombinowane czynniki krzepnięcia (ang. recombinant clotting factor); rFVIII-Fc - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. recombinant factor VIII Fc fusion protein); SHL - standardowy okres półtrwania (ang. standard half-life); TXA - kwas traneksamowy (ang. tranexamic acid); VWF - czynnik von Willebranda (ang. von Willebrand Factor); WFH – Światowa Federacja Hemofilii (ang. The World Federation of Hemophilia); WZW B – wirus zapalenia wątroby typu B; WZW C – wirus zapalenia wątroby typu C.

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. W polskich wytycznych PTHiT 2016 wyszczególniono, że podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.

Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna), wśród których obecnie w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII. Wytyczne WFH 2020 zalecają preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. W wytycznych nie wymieniono wprost, które z koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych są preferowane w leczeniu chorych na hemofilię A, jednocześnie w polskich wytycznych PTHiT 2016 podkreślono, że ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych – zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. W wytycznych MASAC 2022 i MASAC 2023 zawarto podobne zalecenia – koncentraty rekombinowanego czynnika VIII są zalecanym leczeniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A.

PTHiT 2016, MASAC 2022 i MASAC 2023 wspomniano, że w wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik von Willebranda. W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania.

W wytycznych PTHiT 2016 i WFH 2020 w leczeniu hemofilii jako leczenie alternatywne zaleca się stosowanie m.in. desmopresyny i leków wspomagających tj., kwasu traneksamowego, dodatkowo wytyczne MASAC 2022 i WFH 2020 w przypadku braku dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia rekomendują krioprecypitat.

Oceniana technologia medyczna (emicizumab) wymieniana jest w wytycznych PTOiHD 2022, MASAC 2022, MASAC 2023, WFH 2020 oraz BSH 2020. Według wytycznych PTOiHD 2022 emicizumab wymienia się wśród leków, które należy stosować w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A. W najnowszej wersji wytycznych WFH 2020 emicizumab zaleca się w przypadku pacjentów z ciężkim typem hemofilii A bez inhibitorów w ramach regularnej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniu do stawu oraz samoistnemu i przełomowemu krwawieniu, w wytycznych WFH 2020 wskazano także, iż w przypadku chorych, u których dostęp żylny jest problematyczny, należy rozważyć nieczynnikową terapię zastępczą, którą można podawać podskórnie (tj., emicizumab). W wytycznych MASAC 2022 emicizumab jest również wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. W przypadku wytycznych BSH 2020 wskazano dodatkowo, iż emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.

Należy zaznaczyć, że w wytycznych MASAC 2022 emicizumab zalecany jest u dorosłych i dzieci w każdym wieku, natomiast w wytycznych BSH 2020 stosowanie tego leku jest rekomendowane u pacjentów >2 lat. W wytycznych MASAC podkreślono także, że podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż przy podawaniu czynnika VIII. Według MASAC 2022 obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Należy zauważyć, że obecnie dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych

dotyczących stosowania emicizumabu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, a ekspozycja farmakokinetyczna jest prawdopodobnie mniejsza niż u starszych niemowląt i dzieci. Jednak zgromadzone doświadczenia z pojedynczej instytucji i sponsorowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność profilaktyczną emicizumabu u niemowląt. W wytycznych BSH 2020 podkreślono jednak, że nie ma badań RCT porównujących emicizumab ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII, co stanowi istotną lukę w wiedzy. Dodatkowo wskazano na ograniczone dane dotyczące stosowania emicizumabu u dzieci w wieku <2 lat, w tym niemowląt w wieku <6 miesięcy, dlatego zaleca się ostrożność przy rozważaniu emicizumabu w tej grupie wiekowej.

W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że pomimo skuteczności w zapobieganiu krwawieniom, klinicyści w hemofilii A powinni nadal spodziewać się krwawień przełomowych u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem, co w przypadku hemofilii A bez inhibitorów prawdopodobnie będzie oznaczać konieczność jednoczesnego zastosowania terapii zastępczej czynnikiem VIII. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem koncentratów czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem. Kontynuacja profilaktyki czynnikiem VIII w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia emicizumabem jest powszechnym i uzasadnionym podejściem.

### 3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych oraz 2 stowarzyszeń pacjenckich. Do dnia publikacji analizy otrzymano opinię od 3 ekspertów klinicznych oraz 2 stowarzyszeń pacjenckich, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

#### Opinie ekspertów klinicznych

Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński oraz Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz za istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznali niemożność podania leku (dożylnego preparatu czynnika VIII) stosowanego w profilaktyce, trudności w założeniu portu lub obwodowego wkłucia dożylnego, konieczność częstych wkłuc dożylnych (około 180 rocznie), ryzyko powikłań związanych z trudnościami wkłucia dożylnego (np. zapalenie żył, mikrourazy, urazy), oraz gorszą jakość życia, przy minimalnej różnicy odczuwalnej przez chorego określonej jako brak konieczności podawania leku drogą dożylną, brak konieczności zakładania portu lub obwodowego wkłucia dożylnego, podawanie podskórne, znacznie rzadziej niż podawanie leku dożylnie (liczba wkłuc 52 lub 26 lub 13 rocznie), minimalne ryzyko powikłań związanych z podawaniem leku oraz lepszą jakość życia.

Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak za istotne klinicznie punkty końcowe uznała pacjentów z tzw. trudnym dostępem żylnym – brak możliwości założenia centralnego wkłucia żylnego (CWŻ) lub konieczność usunięcia kolejnego (drugiego) wkłucia centralnego, wystąpienie co najmniej 3 krwawień/rok pomimo prawidłowego prowadzenia profilaktyki czynnikiem VII, dzieci z ciężką postacią hemofilii do 2 r.ż. pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VII w odpowiednim czasie, współobecność innych chorób utrudniających lub uniemożliwiających prawidłowe prowadzenie profilaktyki - w tym nieskuteczna profilaktyka pomimo stosowania wysokich dawek czynnika i nietolerancja preparatów czynnika VIII przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego określonych jako wielokrotne podkłucia dziecka narażające je na stres i cierpienia, uszkadzające żyły (które u najmłodszych dzieci są bardzo cienkie), gdzie rodzice muszą korzystać z pomocy prawników medycznych, co utrudnia im pracę zawodową. Zakładane CWŻ stanowią źródło potencjalnych zakażeń lub powikłań zakrzepowych. Terapia preparatem czynnika VIII może być nieskuteczna lub mało skuteczna, poziom czynnika VIII wykazuje znaczące wahania pomiędzy kolejnymi dniami podaży, co może być przyczyną krwawień. Zdaniem Konsultant Wojewódzkiej prof. dr hab. n. med. Maryny Krawczuk-Ryby zastosowanie preparatu emicizumab znacząco zmniejszy liczbę wkłuc i preparat jest podawany podskórnie, co poprawi jakość życia pacjenta. Jednocześnie uchroni go w większym stopniu przed krwawieniami, gdyż pacjent osiągnie wyższy poziom czynnika (>10%).

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwier Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 lat z ciężką postacią hemofilii A* z trudnym dostępem dożylnym definiowanym jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe	czynniki FVIII osoczopochodny (-/-)	czynniki FVIII osoczopochodny (-/-)	osoczopochodny lub rekombinowany czynnik VIII (nie znam danych / 100% emicizumab) „zgodnie z danymi piśmiennictwa i wynikami obserwacji projektu HAVEN oraz badań w populacji dzieci polskich zastosowanie Hemlibry znacząco poprawia jakość życia – zmniejszenie liczby wkłuc i podaży leku jest podskórna i w mniejszej objętości”
	czynniki FVIII rekombinowany (wszyscy poza pacjentami z inhibitorem przyjmujący emicizumab / wszyscy otrzymują emicizumab)	czynniki FVIII rekombinowany (wszyscy poza pacjentami z inhibitorem przyjmujący emicizumab / wszyscy otrzymują emicizumab)	emicizumab u części pacjentów z ITI (27/335 / 100% emicizumab lub preparat czynnika VIII o wydłużonym działaniu) „j.w.”
	czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu (-/-)	czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu (-/-)	-
Dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 lat z ciężką postacią hemofilii A* z co najmniej 3 krwawieniami rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII	czynniki FVIII osoczopochodny (-/-)	czynniki FVIII osoczopochodny (-/-)	osoczopochodny lub rekombinowany czynnik VIII (23/335 / 100% emicizumab) „j.w.”
	czynniki FVIII rekombinowany (wszyscy poza pacjentami z inhibitorem przyjmujący emicizumab / wszyscy otrzymują emicizumab)	czynniki FVIII rekombinowany (wszyscy poza pacjentami z inhibitorem przyjmujący emicizumab / wszyscy otrzymują emicizumab)	-
	czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu (-/-)	czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu (-/-)	-
Dzieci z ciężką postacią hemofilii A* od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do końca 2 r.ż.**	czynniki FVIII osoczopochodny (-/-)	czynniki FVIII osoczopochodny (-/-)	osoczopochodny lub rekombinowany czynnik VIII (23/335 / 100% emicizumab) „j.w.”

	czynnik FVIII rekombinowany (wszyscy poza pacjentami z inhibitorem przyjmujący emicizumab / wszyscy otrzymują emicizumab)	czynnik FVIII rekombinowany (wszyscy poza pacjentami z inhibitorem przyjmujący emicizumab / wszyscy otrzymują emicizumab)	-
	czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu (-/-)	czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu (-/-)	-

\*Poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu naturalnego.

\*\*Emicizumab stosowany w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień.

Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński oraz Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz jako najtańszą technologię wskazali osoczopochodny czynnik VIII. Z kolei Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak za technologię najskuteczniejszą uznała emicizumab.

Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński oraz Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz zaakceptowali treść proponowanego programu lekowego nie wnosząc uwag. Natomiast Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak zwróciła uwagę na część programu dotyczącą określenia czasu leczenia w programie wnosząc, że „kwalifikacja dzieci z ciężką postacią hemofilii A od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia jedynie do ukończenia 2 r.ż. budzi niepokój, gdyż nadal są to bardzo małe dzieci z trudnościami do podłączenia, dopiero uczące się chodzić, a więc narażone na urazy”. W kwestii kryteriów kontynuacji leczenia w programie wskazała „dzieciom, które rozpoczęłyby profilaktykę przed ukończeniem 1 r.ż. w mojej opinii powinno się zapewnić kontynuację leczenia”.

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania**

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Jan Roman Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	„Niemożność podania leku (dożylnego preparatu czynnika VIII) stosowanego w profilaktyce, trudności w założeniu portu lub obwodowego wkłucia dożylnego, konieczność częstych wkłuc dożylnych (około 180 rocznie), ryzyko powikłań związanych z trudnościami wkłucia dożylnego (np. zapalenie żył, m. krourazy, urazy) oraz gorsza jakość życia.”	„Brak możliwości podania leku (dożylnego preparatu czynnika VIII) stosowanego w profilaktyce, trudności w założeniu portu lub obwodowego wkłucia dożylnego, konieczność częstych wkłuc dożylnych (około 180 rocznie), ryzyko powikłań związanych z trudnościami wkłucia dożylnego (np. zapalenie żył, mikrourazy, urazy) oraz gorsza jakość życia.”	„U dzieci w hemofilii A stosowane są profilaktycznie i leczniczo głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII, preparaty omijające (aPCC i rFVIIa) oraz w pojedynczych przypadkach emicizumab. Zastosowanie czynnika VIII wymaga personalizacji leczenia – uzależnienie dawki od trybu życia, indywidualnej farmakokinetyki leku. Preparat czynnika VIII jest podawany dożylnie, z częstością co najmniej 2-3/tydzień, co wiąże się z koniecznością podłączania, dużym stresem dla dziecka i matki, u części dzieci jest konieczność założenia wkłucia centralnego, co może być z kolei przyczyną zakażeń lub zakrzepicy. W niektórych przypadkach, mimo prawidłowej profilaktyki, występują krwawienia, a część pacjentów wytwarza inhibitor. Występowanie krwawień stwarza konieczność



			hospitalizacji dziecka, stosowania dodatkowych (terapeutycznych) dawek czynnika, co znacząco zwiększa koszty i stwarza zagrożenie wystąpienia powikłań (np. artropatii, krwawień do OUN)."
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	„Wprowadzenie refundacji leku emicizumab. Emicizumab jest lekiem przełomowym, diametralnie zmieniającym sytuację pacjentów z hemofilią A: zamiast około 180 wkłuc dożylnych pacjent otrzyma maksymalnie 52 wkłucia podskórne (a może jeszcze mniej; 26 lub 13).”	„Wprowadzenie refundacji leku emicizumab. Emicizumab jest lekiem przełomowym, diametralnie zmieniającym sytuację pacjentów z hemofilią A: zamiast około 180 wkłuc dożylnych pacjent otrzyma maksymalnie 52 wkłucia podskórne (a może jeszcze mniej; 26 lub 13).”	„Zastosowanie emicizumabu poprawi może kontrolę hemostazy, zmniejsza liczbę iniekcji, znacząco ogranicza stres dziecka i rodziców.  Zgodnie z wytycznymi WFH z 2020 roku oraz PTOiHD z 2022 emicizumab należy do leków, jakie należy stosować w profilaktyce krwawień.  Możliwe jest również, celem ograniczenia liczby wkłuc, zastosowanie czynnika VIII o wydłużonym działaniu.”
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	„Nie dostrzegam problemów. Dodatkowo ryzyko wytworzenia przeciwciał (inhibitora czynnika VIII) jest na razie nieobecne.”	„Nie dostrzegam problemów. Większe ryzyko wytworzenia przeciwciał (inhibitora czynnika VIII) jest na razie niestwierdzone.”	„Nie potrafię określić – jednym z nich może być niewłaściwe zakwalifikowanie pacjenta do profilaktyki. Należy też pamiętać, że Hemlibra tylko w części rekonstruuje hemostazę, a nie zastępuje czynnika VIII, dlatego w przypadku dużego urazu, konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, pacjent może wymagać podaży czynnika VIII.”
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b>	„Nie widzę takiego ryzyka.”	„Nie widzę takiego ryzyka.”	„Niewłaściwa kwalifikacja pacjenta do zastosowania emicizumabu.”
<b>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej</u> skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b>	„Skorzysta każdy pacjent, który otrzyma emicizumab. Lek jest dobrze tolerowany, nie powoduje ciężkich objawów niepożądanych, nie dochodzi do wytwarzania przeciwciał (inhibitora).”	„Skorzysta każdy pacjent, który otrzyma emicizumab. Lek jest dobrze tolerowany, nie powoduje ciężkich objawów niepożądanych, nie dochodzi do wytwarzania przeciwciał (inhibitora).”	„Wszystkie wymienione w pkt. 3 (wnioskowane wskazanie) skorzystają w znacznym stopniu, a ponadto: dzieci do 6-7 r.ż. (a nie tylko do 2 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii (również obserwuje się duże problemy z wkłuciami) oraz dzieci nie współpracujące (np. z autyzmem, niektórymi chorobami uwarunkowanymi genetycznie).”
<b>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> korzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b>	„Skorzysta każdy pacjent, który otrzyma emicizumab. Lek jest dobrze tolerowany, nie powoduje ciężkich objawów niepożądanych, nie dochodzi do wytwarzania przeciwciał (inhibitora).”	„Skorzysta każdy pacjent, który otrzyma emicizumab. Lek jest dobrze tolerowany, nie powoduje ciężkich objawów niepożądanych, nie dochodzi do wytwarzania przeciwciał (inhibitora).”	„Nie znam, w mojej opinii – wszyscy w/w skorzystają, chyba że u pacjenta wystąpią reakcje uczuleniowe lub pojawią się przeciwciała (co jest sporadycznie obserwowane).”

<p><b>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).</b></p>	<p>„Zastąpione zostaną preparaty czynnika VIII: osoczopochodne, rekombinowane, rekombinowane o przedłużonym działaniu.”</p>	<p>„Zastąpione zostaną preparaty czynnika VIII: osoczopochodne, rekombinowane, rekombinowane o przedłużonym działaniu.”</p>	<p>„Profilaktyka hemofilii A z zastosowaniem czynnika osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika VIII.”</p>
<p><b>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</b></p>	<p>„Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż zniesie najistotniejsze trudności dotychczasowego leczenia hemofilii: niemożność podania leku (dożylnego preparatu czynnika VIII) stosowanego w profilaktyce, trudności w założeniu portu lub obwodowego wkłucia dożylnego, konieczność częstych wkłuc dożylnych (około 180 rocznie), ryzyko powikłań związanych z trudnościami wkłucia dożylnego (np. zapalenie żył, mikrourazy, urazy) oraz gorszą jakość życia.”</p>	<p>„Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż zniesie najistotniejsze trudności dotychczasowego leczenia hemofilii: brak możliwości podania leku (dożylnego preparatu czynnika VIII) stosowanego w profilaktyce, trudności w założeniu portu lub obwodowego wkłucia dożylnego, konieczność częstych wkłuc dożylnych (około 180 rocznie), ryzyko powikłań związanych z trudnościami wkłucia dożylnego (np. zapalenie żył, mikrourazy, urazy) oraz gorszą jakość życia.”</p>	<p>„Jest to metoda bardziej efektywna – obserwuje się zmniejszenie liczby krwawień, zmniejszenie liczby hospitalizacji; zwiększa komfort życia pacjenta i rodziców; zmniejsza ryzyko powikłań takich jak artropatia i wylew do OUN; w rezultacie zmniejszy ostatecznie koszty leczenia hemofilii i jej następstw.”</p>
<p><b>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</b></p>	<p>„Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>	<p>„Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>	<p>„Nie znam.”</p>
<p><b>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</b></p>	<p>“Emicizumab state-of-the-art update. Haemophilia 2022 May;28 Suppl 4(Suppl 4):103-110. doi: 10.1111/hae.14524.”</p>	<p>“S. Pipe ASH 2022, Badanie Haven 7 R. Kruse-Jarres i wsp.: Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world settings. Haemophilia 2019 Mar;25(2):213-220. J. Mahlangu i wsp.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. Haemophilia. 2019;25:213–220. S. Pipe i wsp.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre,</p>	<p>“Pipe S i wsp., Emicizumab Prophylaxis for the Treatment of Infants with Severe Haemophilia A without Factor VIII Inhibitors: Results from the Interim Analysis of the HAVEN 7 Study on behalf of the HAVEN 7 Study Investigators, Presented at the EAHAD 2023 Congress 10 February, 2023. Levy-Mendelovich S. Emicizumab for infants and children with haemophilia A. Br J Haematol. 2020 Oct;191(2):145-146. doi: 10.1111/bjh.16965. Epub 2020 Jul 19. PMID: 32686101. Zalecenia WFH z 2020.</p>

		<p>open-label, non-randomised phase 3 study. <i>Lancet Haematol.</i> 2019 Jun;6(6):e295-e305.</p> <p>M. W. Skinner i wsp. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. <i>Haemophilia</i> 2021 Sep;27(5):854-865.</p> <p>Emicizumab in the Treatment of Adult Haemophilia Patients Real-world Data. STH2021 Congress PB0606.</p> <p>Emicizumab state-of-the-art update. <i>Haemophilia</i> 2022 May;28 Suppl 4(Suppl 4):103-110. doi: 10.1111/hae.14524."</p>	<p>López-Jaime FJ, Benítez O, Díaz Jordán BL, Montaña A, Coll J, Quintana París L, Gómez-Del Castillo Solano MDC. Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab. <i>Hematology.</i> 2023 Dec;28(1):2166334. doi: 10.1080/16078454.2023.2166334. PMID: 36636993.</p> <p>Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, Malvestiti S, Büchsel M, Zieger B. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to Emicizumab. <i>BMC Pediatr.</i> 2022 Aug 15;22(1):487. doi: 10.1186/s12887-022-03546-1. PMID: 35965332; PMCID: PMC9377120.</p>
Inne uwagi.	„Nie zgłaszam.”	„Nie zgłaszam.”	„Brak.”

### Opinie stowarzyszeń pacjentów

Odpowiedzi Prezesa Zarządu Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię Bogdana Gajewskiego oraz Prezes Zarządu Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne Eweliny Matuszak przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Odpowiedzi stowarzyszeń pacjentów

Pytanie	Bogdan Gajewski Prezes Zarządu Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię	Ewelina Matuszak Prezes Zarządu Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne
<b>Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</b>	„Najbardziej kłopotliwe są krwawienia, które pojawiają się pomimo stosowania profilaktyki czynnikami krzepnięcia.”	<p>„11% noworodków jest narażone na krwawienia do OUN w okresie 0-2 zanim otrzyma pełną profilaktykę. Bardzo trudno podawać niemowlętom czynnik VII do żyły aby taką profilaktykę rozpocząć. Dodatkowo rośnie ryzyko wystąpienia inhibitora w wyn ku podania pełnej profilaktyki, co znacznie pogarsza sytuację dziecka. Konieczność przeprowadzenia procedury ITI, podawanie wysokich dawek czynnika VIII we wlewie dożylnym codziennie.</p> <p>Dzieci i rodzice bardzo często mają duże problemy z założonym portem. Często dochodzi do zakażeń portu, co może stanowić zagrożenia życia dla dziecka. W momencie zakażenia dochodzi do konieczności jego wymiany, stresu dla dziecka i rodziców, kolejnych hospitalizacji dla dzieci. Objawy zakażenia portu można pomylić z objawami infekcji - ta obawa związana z niepewnością oceny stanu zdrowia dziecka sprawia, że rodzice częściej korzystają z systemu ochrony zdrowia, by upewnić się, że nie dochodzi do niebezpiecznego dla dziecka zakażenia.</p> <p>Mamy dzieci, które pomimo wdrożenia profilaktyki czynnikiem VIII mają 3 i więcej krwawień samoistnych. Nie ma innych dostępnych opcji terapeutycznych, które mogłyby zostać zastosowane w takich sytuacjach.”</p>
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	„Kłopoty z dostępem żylnym, a także problemy z autoiniekcją dożylną u pacjentów.”	„Dzieci, które mają rozpoznanie hemofilii w okresie noworodkowym nie mają wdrożonej profilaktyki. Jednak w tym okresie zgodnie z informacją od lekarza prowadzącego prawie 11% noworodków jest narażone na krwawienia do OUN. Bardzo trudno podawać niemowlętom czynnik VIII do żyły nawet w późniejszym okresie. Generuje to ogromny stres dla opiekunów

		<p>dziecka, podawanie aktualnych terapii dla tak małych dzieci wiąże się z przytrzymywaniem często siłą dziecka, a tak regularne podania powodują u wielu dzieci traumę i paraliżującą obawę przed kolejnym podaniem leku dożylnie. Z kolei u opiekunów regularne, długotrwałe stosowanie terapii dożylnej i narażanie własnego dziecka na stres powoduje poczucie winy, konieczność korzystania z pomocy psychologa, może powodować też stany depresyjne.</p> <p>Dzieci, których rodzice decydują się na założenie portu, bardzo często mają duże problemy aby nie dochodziło do zakażeń portu, co może stanowić zagrożenia życia dla dziecka. W momencie zakażenia dochodzi do konieczności jego wymiany, stresu dla dziecka i rodziców, kolejnych hospitalizacji dla dzieci.</p> <p>Mamy dzieci, które pomimo wdrożenia profilaktyki czynnikiem VIII mają 3 i więcej krwawień samoistnych."</p>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p>„Profilaktyka koncentratem czynnika VIII krzepnięcia charakteryzuje się dużymi wahaniami poziomu czynnika krzepnięcia we krwi. Po podaniu, poziom czynnika szybko spada prawie do minimum przed następnym podaniem, co naraża pacjenta na krwawienie. Właściwości farmakokinetyczne emicizumabu powodują, że jego poziom we krwi nie zmienia się pomiędzy podaniami leku, co daje stabilną ochronę przed krwawieniami. Pacjent leczony Emicizumabem uzyskuje ochronę przed krwawieniami podobną jak u chorych w łagodnej hemofilii, ale to również oznacza że nie jest zabezpieczony przed poważnymi krwawieniami i wymaga dodatkowej substytucji czynnikami krzepnięcia podczas zabiegów chirurgicznych. Emicizumab nie normalizuje w pełni procesu krzepnięcia. Poziom krzepnięcia w profilaktyce emicizumabem odpowiada poziomowi czynnika VIII 10-15% normy. Podawanie czynników krzepnięcia wymaga dobrego dostępu żylnego, umiejętności dożylnego wkłucia i częstego podawania, natomiast emicizumab jest podawany podskórnie jeden raz na tydzień/dwa tygodnie/miesiąc.”</p>	<p>„We wszystkich w/w sytuacjach poprawę sytuacji dzieci i lepsze ich zabezpieczenie można uzyskać poprzez wdrożenie dodatkowej opcji terapeutycznej jak emicizumab, który może być podawany podskórnie raz w tygodniu, raz na 2 tygodnie lub raz na miesiąc. Udostępnienie wszystkich opcji terapeutycznych zarejestrowanych i stosowanych już w Europie pozwoli dopasować metody leczenia do indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta - da rodzicom i lekarzom przestrzeń na poprawę komfortu życia.”</p>
<p><b>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</b></p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>	<p>„W przypadku małych dzieci 0-2, zabezpieczenie przed krwawieniami do OUN, poprawę jakości życia, ograniczenie hospitalizacji.</p> <p>W momencie trudności z podaniem dożylnym i powikłań z portem, umożliwienia zapewnienia pełnej i skutecznej profilaktyki w postaci podskórnego podania EMI, który jest rozwiązaniem skuteczniejszym vs podanie czynnika VIII.</p> <p>Zastosowanie skuteczniejszej terapii i ograniczenie ryzyka krwawień u dzieci jeśli poprzednia terapia okaże się nieskuteczna.</p> <p>Poprawę dobrostanu rodzin dzieci chorych na hemofilię (aspekty psychologiczne).”</p>
<p><b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p>„Wprowadzenie dostępu do emicizumabu mogłoby zmniejszyć liczbę krwawień u pacjentów, u których pojawiają się sporadycznie krwawienia pomimo profilaktyki czynnikami krzepnięcia.”</p>	<p>„Brak uwag - omawiany lek daje nowe możliwości dla pacjentów i lekarzy.”</p>
<p><b>Inne uwagi.</b></p>	<p>„U niektórych pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem występują krwawienia, które wymagają wstrzykiwania</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>

	<p>koncentratów czynników krzepnięcia. U części pacjentów (około 3%) pojawiają się neutralizujące przeciwciała rozpoznające emicizumab i zmniejszające skuteczność terapii. Należy regularnie (co kilka miesięcy) monitorować poziom krzepnięcia u pacjentów pod względem obniżenia skuteczności terapii, co może być związane z pojawieniem się przeciwciała anty-emicizumab.</p> <p>Wysoka cena: emicizumab jest stosunkowo drogim lekiem, co może stanowić problem dla systemu opieki zdrowotnej, a więc powodować trudności w utrzymaniu finansowania populacji docelowej.”</p>	
--	---	--

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

#### Program lekowy B.15 „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. w leczeniu Hemofilii A u dzieci w ramach programu lekowego B.15 („Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”) w ramach pierwotnej oraz wtórnej profilaktyce krwawień refundowane są koncentraty: czynnika VIII osoczopochodnego; czynnika VIII rekombinowanego; czynnika VIII rekombinowanego o przedłużonym działaniu (szczegółowe informacje nt. substancji oraz warunków refundacji przedstawiono w załączniku niniejszej AWA).

Zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń-sierpień 2023 roku<sup>7</sup>, refundowane w ramach programu lekowego B.15. produkty lecznicze to Advate (octocogum alfa, kwota refundacji wyniosła 5,99 mln PLN) i NovoEight (turoctocogum alfa, kwota refundacji wyniosła 5,23 mln PLN). Obydwa wskazane produkty lecznicze stanowią koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o standardowym czasie działania.

W Obwieszczeniu MZ wskazano szczegółowe schematy dawkowania czynników w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego. Dodatkowo wskazano, że dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.

#### Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023

W ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023” w obrębie modułu 1 zapewnione są koncentraty czynnika VIII<sup>8</sup> niezależnie od wieku pacjenta. Wymienione przeznaczenie leków (dot. hemofilii A) to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne.

W obrębie modułu 2 programu zapewnione są:

- koncentraty 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”.
- koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym pacjentom, 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.
- w przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX (nie dotyczy pkt 1 i 2) 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.


Wymienione przeznaczenie leków (dot. hemofilii A) to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; profilaktyka dziecka chorego na hemofilię A lub B niepowikłaną inhibitorem, przez okres poprzedzający włączenie do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” i pod warunkiem rozpoczętej procedury kwalifikacji do tego programu; leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne.

<sup>7</sup> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8502.html> [dostęp: 16.11.2023 r.]

<sup>8</sup> Zgodnie z zapisami programu 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.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Brak profilaktyki krwawień.</b></li> </ul>	<p>„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.</p> <p>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.</p>  <p>Uwzględniając charakterystykę populacji docelowej oraz brak efektu klinicznego czynników VIII w tej populacji za komparator dla emicizumabu należy uznać <b>brak profilaktyki krwawień.</b>”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest nieprawidłowy.</p> <p>Odpowiednio komentarz przedstawiono pod niniejszą tabelą.</p>

#### Komentarz analityków Agencji do wyboru komparatora

W opinii analityków Agencji Wnioskodawca nieprawidłowo dokonał wyboru komparatora. „Brak profilaktyki krwawień” nie można uznać za komparator u pacjentów z ciężką hemofilią A (u dzieci z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia), którzy obecnie w ramach programu lekowego B.15 mają dostęp do profilaktyki krwawień czynnikiem VIII. Natomiast dla pacjentów, u których występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe lub występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII, za komparator należy uznać najlepszą możliwą (jednak nieoptymalną) terapię za pomocą rekombinowanego czynnika VIII w postaci m.in.: leczenia profilaktycznego, leczenia epizodycznego i profilaktyki spersonalizowanej.

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni także wskazują, iż we wnioskowanej populacji pacjentów stosowane są obecnie koncentraty czynnika VIII.

## 4. Ocena analizy klinicznej

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab, EMI) w profilaktyce krwawień u dzieci w wieku poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Profilaktyka krwawień u chorych poniżej 18 r.ż. na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII.</p> <p>Szczegółowy opis populacji docelowej zaprezentowano w ramach proponowanego Programu Lekowego.</p> <p><b>Komentarz 1:</b> 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><b>Komentarz 2:</b> 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.	<p>Szczegółowy opis populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 3.1.2.2. „Wnioskowane wskazanie” niniejszej AWA.</p> <p>Formalnie, wyszukiwanie w szerszej populacji pacjentów (zgodnie z komentarzem nr 1 Wnioskodawcy), należało przeprowadzić po wyszukiwaniu we właściwej populacji i stwierdzeniu braku odnalezionych dowodów.</p>
Interwencja	<p>Zgodnie z ChPL Hemlibra:</p> <p>Emicizumab podawany jest w ramach iniekcji podskórnych. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg m.c. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, albo</li> <li>• 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo</li> <li>• 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie.</li> </ul>	Inna niż wymieniona.	Dawkowanie zgodne z ChPL Hemlibra.
Komparator	Brak profilaktyki krwawień.	Niezgodne z założonymi.	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.
	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"> <li>• roczna częstość krwawień;</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia;</li> <li>• hospitalizacja;</li> <li>• zabiegi chirurgiczne;</li> <li>• zadowolenie z leczenia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz 1:</b> W przypadku badań jednoramiennych lub badań obserwacyjnych porównujących różne kohorty (np. kohorta chorych na hemofilię A z inhibitorem vs kohorta chorych na hemofilię bez inhibitora), wykluczano badania, w których nie przedstawiono <b>zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem</b> w populacji docelowej (za wyjątkiem badań w populacji niemowlęcej).</p>	Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	<p>W kryteriach włączenia nie uwzględniono zastępczych punktów końcowych tj. surogatów.</p> <p>Eksperti kliniczni za istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznali głównie te dotyczące podania leku (preparatu czynnika VIII) (tj. utrudniony dostęp żylny, konieczność częstych wkłuć i ryzyko powikłań z nimi związane) oraz jakości życia.</p> <p>Powyższe potwierdza podstawowy cel profilaktyki określony w polskich wytycznych PTOiHD dla dzieci i młodzieży, jakim jest umożliwienie chorym na hemofilię prowadzenia zdrowego trybu życia i aktywności fizycznej o jakości porównywalnej z ludźmi zdrowymi.</p>



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania jednoramienne.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> W przypadku badań obserwacyjnych, nie włączano badań, w których nie przedstawiono wyników dla populacji &lt;18 r.ż. W przypadku badań eksperymentalnych, prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu, dopuszczano włączenie badań, w których nie wyodrębniono wyników dla populacji &lt;18 r.ż.</p>	Badania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków.	Brak uwag.
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).		
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne opublikowane na stronie ASH, ISTH lub EAHAD od 2021 roku.	Nie zgodny z założonymi.	

Powyższe kryteria podzielone zostały na trzy podetapy, z czego pierwszy dotyczył przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji), drugi dotyczył przeszukania strony EMA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych w bazach głównych do analizy, natomiast trzecia część dotyczyła przeszukania baz dodatkowych pod kątem uzupełniającej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Oprócz wymienionych kryteriów dotyczących metodyki badań i punktów końcowych zdefiniowanych wg schematu PICOS, pozostałe kryteria kwalifikacji w etapie drugim i trzecim pozostawały takie same jak w bazach głównych.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w ramach AKL Wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w następujących źródłach informacji medycznej (bazy główne): bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Ponadto szukano materiałów konferencyjnych z corocznych kongresów Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH), Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Hemofilii i Chorób Pokrewnych (EAHAD), a także doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa emicizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLWMIPIB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Wyszukiwanie w bazach głównych Wnioskodawca przeprowadził 11.08.2023 r., a w bazach dodatkowych 01.09.2023 r. W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy uwzględniono hasła odnoszące się zarówno do wnioskowanej interwencji, jak i bezpośrednio do metodyki badań, które połączono operatorami logicznymi.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, w tym zastosowano rozbudowaną strategię wyszukiwania w zakresie wykorzystywanych haseł dotyczących typu badań (dla opracowań pierwotnych skupiono się na hasłach dotyczących badań RCT, dla opracowań wtórnych skupiono się na hasłach dotyczących przeglądów systematycznych i metaanaliz). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.10.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleziono dodatkowych prac spełniających kryteria włączenia.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego

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

- HAVEN 3 (publikacje Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, ab. konf. Mahlangu 2023, Skinner 2021, dokument EMA 2019) – badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III;
- HAVEN 4 (publikacje Pipe 2019<sup>9</sup>, Skinner 2021) – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III (badanie HAVEN 4 zostało uwzględnione w analizie, ponieważ do AKL włączono wyniki długookresowe dotyczące jakości życia dla danych zagregowanych z badania HAVEN 3 z wynikami z badania HAVEN 4);
- HAVEN 6 (publikacja Négrier 2023) – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, fazy III;
- HAVEN 7 (ab. konf. Pipe 2022) – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, fazy III;
- McCary 2020 – badanie obserwacyjne, prospektywne, wielośrodkowe;
- Escobar 2023 – badanie obserwacyjne, retrospektywne na podstawie danych zebranych z amerykańskiego systemu APCD (ang. all-payer claims database - baza danych wniosków od wszystkich płatników);
- abstrakty konferencyjne dotyczące z rzeczywistej praktyki klinicznej – ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Van Der Zwet 2022;

Dodatkowo do analizy Podmiotu Odpowiedzialnego włączono badania wtórne:

- 3 przeglądy systematyczne Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania pierwotnego HAVEN 3 oraz badań HAVEN 7, McCary 2020 i Escobar 2023 włączonych do analizy Wnioskodawcy (uwzględniono główne badania rejestracyjne oraz badania, do których włączono populację pediatryczną).

**Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do AKL Wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>HAVEN 3</b> NCT02847637 <i>Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023</i> <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann – La Roche Ltd I Chugai Pharmaceutical Co. Ltd	Randomizowane, wielośrodkowe (39 ośrodków, 14 państw), otwarte badanie kliniczne III fazy. <b>Cel:</b> ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki profilaktycznego emicizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII). <b>Liczba ramion:</b> 4 (grupa A,B,C,D) <b>Randomizacja:</b> tak, równoległa (uczestnicy ramion C, A i B zostali losowo przydzieleni odpowiednio w stosunku 1:2:2; uczestnicy grupy D zostali włączeni bez randomizacji, i uczestniczyli oni wcześniej w badaniu nieinterwencyjnym, ponieważ dane dotyczące krwawień i leczenia były zbierane z taką samą szczegółowością, jak w badaniu HAVEN 3*). <b>Zaślepienie:</b> nie	Pacjenci (w wieku $\geq 12$ lat i $> 40$ kg) z ciężką postacią hemofilii A (miano inhibitora czynnika VIII $<0,6$ j.B./ml potwierdzone w ciągu ośmiu tygodni trwania rekrutacji do badania, czas półtrwania czynnika VIII $<6$ godzin, odzysk czynnika VIII $<66\%$ ), którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII oraz epizody krwawień w ciągu co najmniej ostatnich 24 tygodni. <b>Dodatkowe kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiednie parametry hematologiczne (płytki krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>, hemoglobina <math>\geq 8</math> g/dl (4,97 mmol/l));</li> <li>• odpowiednia czynność wątroby (bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> x górna granica normy, z wyłączeniem zespołu Gilberta, AspAT i AlAT <math>\leq 3</math> x górna granica normy podczas kwalifikacji, brak widocznych objawów ani dowodów laboratoryjnych/radiograficznych marskości wątroby);</li> <li>• odpowiednia czynność nerek (kreatynina w surowicy <math>\leq 2,5</math> x górna granica normy, klirens kreatyniny wg wzoru Cockcrofta-Gaulta <math>\geq 30</math> ml/min);</li> </ul>	<b>I-rzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roczny wskaźnik krwawień (Annualized Bleeding Rate, ABR) - liczba krwawień wymagających leczenia czynnikami, w tym zmniejszenie liczby wszystkich krwawień, krwawień spontanicznych, krwawień w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów.</li> </ul> <b>II-rzędowe PK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie krwawień - brak krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII.</li> <li>• Ustąpienie krwawień w stawach docelowych - 3 stawy docelowe zdefiniowano jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy,</li> </ul>

<sup>9</sup> Publikacja Pipe 2019 posłużyła wyłącznie do opisu metodyki badania HAVEN 4; Wnioskodawca w ramach AKL nie uwzględnił wyników z niniejszej publikacji.

	<p><b>Interwencje:</b></p> <p><i>Interwencja badana (uczestnicy, którzy otrzymali epizodyczne leczenie – grupa A, B/ profilaktykę – grupa D, FVIII przed włączeniem do badania, zostali losowo przydzieleni – grupa A, B/ włączeni – grupa D, do grupy otrzymującej profilaktykę emicizumabem podawanym podskórnym)</i></p> <p><u>Grupa A</u> (≥ 24 tyg. badania): EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/ kg m. c./ tydzień. Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień.</p> <p><u>Grupa B</u> (≥ 24 tygodnie badania): EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 3 mg/ kg m. c./2 tygodnie. Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 3 mg/kg m. c./2 tygodnie.</p> <p><u>Grupa D</u> (≥ 24 tygodnie badania): EMI w ramach profilaktyki dawce 3 mg/kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/kg m. c./ tydzień. Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień.</p> <p><i>Komparator (uczestnicy, którzy otrzymali epizodyczne leczenie FVIII przed włączeniem do badania i zostali losowo przydzieleni do kontynuacji epizodycznego leczenia FVIII):</i></p> <p><u>Grupa C</u> (co najmniej przez 24 tyg.): Brak profilaktyki.</p> <p>Po zakończeniu 24 tygodni bez profilaktyki (tj. epizodycznego leczenia FVIII) w badaniu, dano im możliwość przejścia na profilaktykę emicizumabem w dawce 3 mg/kg m.c./tydzień przez 4 tygodnie, a następnie leczenie podtrzymujące 3 mg/kg m.c./2 tygodnie.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana (zakres) czasu trwania okresu, w którym prowadzono ocenę skuteczności wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29,6 (17,3; 49,6) tygodnia w grupie A;</li> <li>• 31,3 (7,3; 50,6) tygodnia w grupie B;</li> <li>• 24,0 (14,4; 25,0) tygodnie w grupie C;</li> <li>• 33,7 (20,1; 48,6) tygodnia w grupie D;</li> <li>• 30,1 (5,0; 45,1) tygodnia w grupie chorych stosujących koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥5 epizodów krwawienia u chorych leczonych epizodycznie w ciągu ostatnich 24 tyg. (brak wymogów co do liczby krwawień, jeśli stosowane było leczenie profilaktyczne);</li> <li>• dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcji.</li> </ul> <p><b>Główne kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wrodzona lub nabyta skaza krwotoczna inna niż hemofilia A;</li> <li>• wcześniejsze lub obecne leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej lub jej objawów;</li> <li>• stany, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia lub zakrzepicy,</li> <li>• historia klinicznie istotnej nadwrażliwości związanej z terapią przeciwciałami monoklonalnymi lub składnikami wstrzyknięciem emicizumabu,</li> <li>• znane zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) z liczbą kłastrów różnicowania (CD) 4 &lt;200 komórek na mikrolitr w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym; kwalifikują się uczestnicy z zakażeniem HIV, którzy mają CD4 &gt;200 i spełniają wszystkie inne kryteria,</li> <li>• stosowanie ogólnoustrojowych immunomodulatorów podczas włączenia do badania lub planowanego stosowania w trakcie badania, z wyjątkiem terapii przeciwretrowirusowej,</li> <li>• uczestnicy, którzy mają wysokie ryzyko mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) (na przykład, u których wcześniej występowała TMA w wywiadzie medycznym lub rodzinnym), w ocenie badacza,</li> <li>• współistniejąca choroba, leczenie lub nieprawidłowości w klinicznych badaniach laboratoryjnych, które mogą zakłócać prowadzenie badania, mogą stwarzać dodatkowe ryzyko lub w opinii badacza wykluczają bezpieczny udział uczestnika w badaniu i jego ukończenie,</li> <li>• planowana operacja (z wyłączeniem drobnych zabiegów) w trakcie badania,</li> <li>• przyjmowanie emicizumabu we wcześniejszym badaniu; badany lek do leczenia lub zmniejszania ryzyka krwawień hemofilowych w ciągu 5 okresów półtrwania od ostatniego podania leku; jednocześnie badany lek niezwiązany z hemofilią, w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji:</b> 152 pacjentów włączonych do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa A; n = 36,</li> <li>• grupa B; n = 35,</li> <li>• grupa C; n = 18,</li> <li>• grupa D; n = 63.</li> </ul>	<p>skokowy), do którego wystąpiły ≥3 krwawienia w okresie 24 tygodni; ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako ≤2 spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni; alternatywna definicja obejmowała wyłącznie ≤2 spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia - ocena preferencji pacjentów związanych z leczeniem przy użyciu kwestionariusza Haem-A-QoL (Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią).**</li> <li>• Zadowolenie z leczenia.</li> <li>• Częstość hospitalizacji.</li> <li>• Częstość zabiegów chirurgicznych.</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
--	--	---	---

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym.</p> <p>Analiza danych dotyczących skuteczności leczenia emicizumabem dostępna dla maksymalnego okresu do 288 tygodnia obserwacji.</p>		
<p><b>HAVEN 7</b> NCT04431726 <i>ab. konf. Pipe 2022</i> <u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Badanie jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte, fazy III b do badania HAVEN 7.</p> <p><b>Interwencja:</b> EMI 3 mg/kg raz na tydzień przez 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie 3 mg/kg raz na 2 tyg. (podtrzymanie) do 52. tyg. Od 53. tyg. chorzy kontynuowali ten schemat lub zmieniali na schemat 1,5 mg/kg co tydzień lub 6 mg/kg raz na miesiąc.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≤ 12 mies.;</li> <li>• rozpoznanie ciężkiej wrodzonej hemofilii A (wewnętrzny poziom FVIII &lt;1%);</li> <li>• masa ciała ≥3 kg w momencie wyrażenia świadomej zgody; pacjenci z niższą masą ciała mogą być zapisani po osiągnięciu masy ciała wynoszącej 3 kg; do badania można zapisać wcześniaki (wiek ciążowy &lt;38 tygodnia), jeśli osiągnęły masę ciała 3 kg; w przypadku wcześniaków należy podać skorygowany wiek ciążowy;</li> <li>• obowiązkowe przyjmowanie profilaktyki witaminą K zgodnie z lokalną standardową praktyką;</li> <li>• ujemny wynik testu na obecność inhibitora FVIII (tj. &lt;0,6 jednostek Bethesda [BU]/ml) oceniany lokalnie podczas 2-tygodniowego okresu przesiewowego;</li> <li>• brak udokumentowanej historii inhibitora FVIII (tj. &lt;0,6 BU/ml), okresu półtrwania leku FVIII w fazie eliminacji &lt;6 godzin lub odzysku FVIII &lt;66%;</li> <li>• pacjenci wcześniej nieleczeni lub pacjenci leczeni minimalnie (tj. do 5 dni ekspozycji na leczenie związane z hemofilią, takie jak FVIII pochodzący z osocza, rekombinowany FVIII, świeżo mrożone osocze, krioprecypitat lub produkty pełnej krwi);</li> <li>• dokumentacja zawierająca szczegółowe informacje na temat leczenia hemofilii stosowanego od urodzenia;</li> <li>• dokumentacja szczegółów epizodów krwawień od urodzenia;</li> <li>• dla pacjentów od urodzenia do &lt;3 miesiąca życia w momencie włączenia do badania: brak dowodów na aktywny krwotok śródczaszkowy, potwierdzony ujemnym wynikiem badania ultrasonograficznego czaszki podczas badania przesiewowego, niezależnie od sposobu porodu;</li> <li>• odpowiednia czynność hematologiczna, wątroby i nerek, zgodnie z definicją w protokole;</li> <li>• w przypadku rodziców/opiekunów: chęć i zdolność do przestrzegania wymogów protokołu badania, zaplanowanych wizyt, planów leczenia, badań laboratoryjnych, wypełnienia odpowiednich kwestionariuszy i innych procedur badania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dziedziczne lub nabyte zaburzenie krzepnięcia krwi inne niż ciężka hemofilia A;</li> <li>• stosowanie immunomodulatorów ogólnoustrojowych (np. interferonu) w momencie włączenia do badania lub planowane stosowanie w trakcie badania;</li> <li>• otrzymanie któregokolwiek z poniższych dokumentów: wcześniejsze stosowanie profilaktyki emicizumabem, w tym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość krwawień;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>emicizumabem eksperymentalnym lub komercyjnym; badany lek do leczenia lub zmniejszania ryzyka krwawień hemofilowych w ciągu 5 okresów półtrwania w fazie eliminacji od ostatniego podania leku; badany lek niezwiązany z hemofilią w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania w fazie eliminacji leku, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy; jednocześnie lek badany;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktualnie aktywne, ciężkie krwawienie, takie jak krwotok śródczaszkowy;</li> <li>• planowana operacja (z wyłączeniem drobnych zabiegów, np. obrezania, wszczepienia CVAD) w trakcie badania;</li> <li>• historia klinicznie istotnej nadwrażliwości związanej z terapią przeciwciałami monoklonalnymi lub składnikami wstrzyknięcia emicizumabu;</li> <li>• w ocenie badacza pacjenci należą do grupy wysokiego ryzyka mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) (np. z wywiadem medycznym lub rodzinnym dotyczącym TMA, np. zakrzepową płamicą małopłytkową, atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym);</li> <li>• wcześniejsze lub obecne leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej (z wyjątkiem wcześniejszej zakrzepicy związanej z cewnikiem u pacjentów, u których obecnie nie trwa leczenie przeciwzakrzepowe) lub objawów choroby zakrzepowo-zatorowej;</li> <li>• jakiegokolwiek dziedziczna lub nabyta choroba matki, która może predysponować pacjentkę do zdarzeń zakrzepowych;</li> <li>• inne choroby, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia lub zakrzepicy;</li> <li>• współistniejąca choroba, leczenie, nieprawidłowości w klinicznych testach laboratoryjnych, pomiarach parametrów życiowych lub wyniki badania fizykalnego, które mogłyby zakłócać przebieg badania lub które w opinii badacza lub Sponsora uniemożliwiłyby pacjentowi bezpieczne uczestnictwo w badaniu i jego ukończenie badania lub interpretacji wyników badania;</li> <li>• znane zakażenie wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C.</li> </ul>	
<p><b>McCary 2020</b>  <a href="#">Źródło finansowania:</a>            badanie finansowane ze środków federalnych</p>	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (3 ośrodki leczenia hemofilii).</p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> chorzy z hemofilią A, wcześniej leżący EMI zostali włączeni do badania i przydzieleni do grup na podstawie obecności lub braku inhibitora. Chorzy w wieku &lt;12 lat bez inhibitora byli analizowani jako oddzielna kohorta.</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> do zbadania różnicy w liczbie krwawień zastosowano test rang Wilcoxon, a do zbadania różnicy w proporcjach chorych z rocznym wskaźnikiem krwawień (ABR)=0 przed i po rozpoczęciu leczenia EMI zastosowano test McNemara.</p>	<p><b>Kryteria włączenia do oceny krwawień:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemofilia A;</li> <li>• rozpoczęcie leczenia emicizumabem przed 15 maja 2019r.</li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia dot. postępowania okołozabiegowego i wyników:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemofilia A;</li> <li>• leczenie emicizumabem niezależnie od daty rozpoczęcia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Roczny wskaźnik krwawień;</li> <li>• Występowanie krwawień.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Interwencja:</b> EMI 3,0 mg/kg raz na tydz. × 4 dawki nasycające, a następnie raz na tydz., raz na 2 tyg. lub co miesiąc.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej leczenie czynnikiem VIII przed rozpoczęciem leczenia EMI. Pacjenci nie otrzymywali leczenia wspomagającego podczas badania.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy (maj 2019 – październik 2019).</p> <p><b>Podejście do testowanej hipotezy:</b> n/d</p>		
<p><b>Escobar 2023</b> <u>Źródło finansowania:</u> Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.</p>	<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, otwarte, w którym dane dotyczące populacji zebrano za pomocą systemu APCD, który zapewnia wgląd w ok. 80% systemów opieki zdrowotnej w USA.</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> analiza opiera się na danych uzyskanych z bazy danych APCD.</p> <p><b>Interwencja:</b> przejście na stosowanie emicizumabu po stosowaniu profilaktycznego leczenia koncentratem czynnika VIII.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> badanie trwało od 1 stycznia 2014 r. do 31 marca 2021 roku, okres identyfikacji (okres, w którym zastosowano kryteria włączenia i wykluczenia z badania) trwał od 1 listopada 2017 r., do 30 września 2020 r.</p> <p><b>Podejście do testowanej hipotezy:</b> n/d</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• płeć męska;</li> <li>• ≥ 1 zlecenie ambulatoryjne/apteczne na emicizumab w okresie identyfikacji chorych do włączenia do badania;</li> <li>• leczenie profilaktyczne czynnikiem VIII w okresie przed przejściem na emicizumab;</li> <li>• roczna dawka czynnika VIII &gt;2340 j.m./kg, stosowana w każdym roku okresu przed zmianą leczenia na emicizumab (kryterium wykorzystania leku);</li> <li>• ≥1 podanie czynnika VIII w każdym z 6-miesięcznych przedziałów czasowych, które należy zaliczyć jako część leczenia profilaktycznego (kryterium schematu leczenia);</li> <li>• zbieranie informacji przez ≥6 miesięcy przed indeksowaniem oraz przez ≥6 miesięcy po indeksowaniu;</li> <li>• dozwolone stosowanie leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII o standardowym okresie półtrwania lub przedłużonym okresie półtrwania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak spełnienia kryterium wykorzystania leku, ale spełnienie kryterium schematu leczenia;</li> <li>• obecność inh bitora czynnika VIII na początku badania;</li> <li>• stosowanie indukcji tolerancji immunologicznej;</li> <li>• ≥ 2 rozpoznania hemofilii B lub choroby von Willebranda w odstępie ≥ 30 dni w czasie trwania badania;</li> <li>• nabyta hemofilia A lub inne zaburzenia krwawienia;</li> <li>• profilaktyka czynnikiem VIII przez &lt;180 dni przed przejściem na emicizumab.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba krwawień;</li> <li>• Roczny wskaźnik krwawień.</li> </ul>

\*do badania HAVEN 3 włączano chorych z badania nieinterwencyjnego, obserwacyjnego, prospektywnego, które umożliwiło bezpośrednie i dokładne porównanie wcześniejszych wyników leczenia po zastosowaniu u chorych na hemofilię A (powikłaną lub niepowikłaną inhibitorem) czynników omijających lub koncentratów czynnika krzepnięcia VIII względem profilaktyki z zastosowaniem EMI w badaniu HAVEN 3; w badaniu nieinterwencyjnym zebrano szczegółowe, rzeczywiste dane dotyczące krwawień i bezpieczeństwa z kohorty chorych na hemofilię A stosujących czynniki omijające lub koncentraty czynnika krzepnięcia VIII, podawane „na żądanie” lub w ramach profilaktyki (zgodnie z lokalną, rutynową praktyką); chorzy z badania nieinterwencyjnego mogli następnie uczestniczyć m.in. w badaniu HAVEN 3 (o ile spełnili kryteria włączenia), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476942?term=NCT02476942> [dostęp: 16.11.2023 r.]

\*\*Haem-A-QoL jest zwalidowanym narzędziem przeznaczonym do oceny aspektów jakości życia związanej ze zdrowiem osób z hemofilią A w wieku ≥18 lat; składa się z 46 pytań na 10 domen („Zdrowie fizyczne”, „Uczucia”, „Pogląd na siebie”, „Sport i czas wolny”, „Praca i szkoła”, „Radzenie sobie z hemofilią”, „Leczenie”, „Przyszłość”, „Planowanie rodziny” i „Partnerstwo i seksualności”), które można połączyć, aby uzyskać wynik „Całkowity”. Wynik Haem-A-QoL mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych; zmianę wyniku w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną.

Skróty: FVIII – czynnik VIII (ang. factor VIII); m.c. – masa ciała; ABR - roczny wskaźnik krwawień (ang. Annualized Bleeding Rate.); EMI – emicizumab; Haem-A-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults)

Szczegółowe opisy wszystkich włączonych badań pierwotnych znajdują się w rozdziale 13.5. AKL Wnioskodawcy.

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

Najważniejsze dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów względem grup terapeutycznych w badaniu HAVEN 3 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu HAVEN 3**

Parametr		Leczenie „na żądanie” przed rozpoczęciem badania			Leczenie profilaktyczne przed rozpoczęciem badania	Razem
		Grupa A	Grupa B	Grupa C	Grupa D	
Liczba chorych		36	35	18	63	152
Mężczyźni, n (%)		36 (100,0)	35 (100,0)	18 (100,0)	63 (100,0)	152 (100,0)
Wiek [lata]	Mediana (Zakres) [lata]	36,5 (19; 77)	41,0 (20; 65)	40,0 (16; 57)	36,0 (13; 68)	38,0
	<18 r.ż., n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	7 (11,1)	8 (5,3)
<9 epizodów krwawienia w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania, n (%)		9 (25,0)	5 (14,3)	4 (22,2)	53 (84,1)	71 (46,7)
Stawy docelowe*	Brak, n (%)	2 (5,6)	8 (22,9)	3 (16,7)	37 (58,7)	50 (32,9)
	Obecne, n (%)	34 (94,4)	27 (77,1)	15 (83,3)	26 (41,3)	102 (67,1)
	>1, n (%)	20 (58,8)/N=34	22 (81,5)/N=27	14 (93,3)/N=15	18 (69,2)/N=26	74/102 (72,5)
Stosowanie koncentratów czynnika VIII przed rozpoczęciem badania	Standardowy okres półtrwania, n (%)	31 (86,1)	31 (91,2)/N=34**	15 (83,3)	53 (84,1)	130 (86,1)
	Przedłużony okres półtrwania, n (%)	4 (11,1)	2 (5,9)/N=34	2 (11,1)	10 (15,9)	18 (11,9)
	Standardowy i przedłużony okres półtrwania, n (%)	1 (2,8)	1 (2,9)/N=34	1 (5,6)	(0,0)	3 (2,0)

\*stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły  $\geq 3$  krwawienia w okresie 24 tygodni  
 \*\* w grupie B jeden pacjent podał „Inny” jako zastosowany produkt, dlatego procenty oparte są na 34 uczestnikach w grupie B.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego HAVEN 3 włączonego do analizy klinicznej za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad. W skali Jadad ocenia się opis procesu randomizacji, metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani w trakcie badania. Z uwagi na to, że w badaniu HAVEN 3 nie zastosowano podwójnego zaślepienia próby (badanie otwarte), badanie otrzymało 3 punkty w skali Jadad z 5 punktów możliwych do uzyskania. Nie przeprowadzono dodatkowej oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (bias) za pomocą narzędzia Risk of Bias (ROB2).

W przypadku oceny jakości badań wtórnych użyto skali AMSTAR 2, na podstawie której 2 opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się bardzo niską jakością (Blair 2019, Rodriguez-Merchan 2019), natomiast 1 opracowanie wtórne – umiarkowaną (Reyes 2019). Najczęściej występujące wady krytyczne występujące we wszystkich opracowaniach to: brak zaznaczenia, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu; brak uzasadnienia autorów przeglądu wyboru metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji. Dodatkowo w opracowaniach

Blair 2019 i Rodriguez-Merchan 2019 błędy dotyczyły głównie ekstrakcji danych, przedstawienia listy włączonych/wykluczonych publikacji, przedstawienia danych na temat źródła finansowania włączonych badań, przedstawienia charakterystyki włączonych badań, udokumentowania oceny jakościowej badań włączonych do przeglądu systematycznego, oceny prawdopodobieństwa błędów metodologicznych włączonych badań.

Ponadto Wnioskodawca dokonał oceny badania obserwacyjnego z grupą kontrolną w skali NOS – badanie McCary 2020 oceniono na 4 punkty w kwestii doboru próby, 1 punkt w kwestii porównywalności oraz 3 punkty dla oceny punktów końcowych. Natomiast badania jednoramienne oceniono w skali NICE, przy czym badania HAVEN 4, HAVEN 6 oraz badanie Escobar 2023 uzyskały 7/8 możliwych punktów z przyczyny braku stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno w poszczególnych badaniach.

W przypadku badań obserwacyjnych opublikowanych wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego Wnioskodawca odstąpił od oceny jakości badań ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących ich metodyki.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do dokonanej oceny.

Szczegóły dotyczące oceny jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym

Wyniki włączonych do analizy Wnioskodawcy badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny iloraz szans (OR) i parametr bezwzględny różnica ryzyka (RD) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy zdaniem Wnioskodawcy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności. W analizie Wnioskodawca przedstawił również wyniki dla hazardu względnego (HR) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr NNT obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH. Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone przez Wnioskodawcę w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych przez Wnioskodawcę do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy badania zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Badanie HAVEN 3 stanowi jedyne źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień. Jednocześnie wyniki z badania HAVEN 3 zostały zaprezentowane dla populacji całkowitej z badania. Do badania kwalifikowano młodzież od 12 r.ż. od dorosłych. Ocena EMI vs brak profilaktyki krwawień została przeprowadzona w oparciu o porównanie następujących grup: grupa A (EMI 1,5 mg/kg m. c./tydz.) vs grupa C (brak profilaktyki krwawień) oraz grupa B (EMI 3 mg/kg m. c./2 tyg.) vs grupa C (brak profilaktyki krwawień). Do grupy A oraz B ostatecznie nie włączono żadnego chorego poniżej 18 r.ż., a w grupie C stanowili 5,6% chorych.”
- „W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania w populacji pediatrycznej będącej przedmiotem niniejszej analizy. Analizę oparto na randomizowanych badaniach HAVEN z udziałem populacji szerszej niż analizowana. Do analizy włączono również badania nierandomizowane z udziałem populacji pediatrycznej, w tym m.in. jednoramienne badanie eksperymentalne HAVEN 7 oraz badania obserwacyjne McCary 2020, Escobar 2023, ab. konf. Hay 2022,



ab. konf. Van Der Zwet 2022. W populacji pediatrycznej emicizumab wykazywał wysoką skuteczność, porównywalną do tej raportowanej w populacji dorosłych chorych.”

- „W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających EMI w populacji pediatrycznej, dlatego w raporcie przedstawiono wyniki przeglądów systematycznych oceniających EMI w populacji dorosłych.”
- „Badanie HAVEN 7 prowadzone w populacji chorych <18 r. ż. dostępne było jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, dodatkowo przedstawiono w nim wyniki dla daty odcięcia 31.03.2022 roku, co odpowiada analizie śródkresowej.”
- „Dwa odnalezione badania ab. konf. Hay 2022 oraz ab. konf Van Der Zwet 2022, w których przedstawiono wyniki skuteczności leczenia emicizumabu w populacji chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora dostępne były jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

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

W opinii analityków Agencji brak badań obejmujących populację wnioskowaną stanowi istotne ograniczenie analizy (należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody). W konsekwencji ocenianą interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne”). Wskazane powyżej ograniczenia uniemożliwiają określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) we wnioskowanej populacji. W fazie randomizowanej badania HAVEN 3 (badanie niezaślepienie) EMI porównano z brakiem leczenia profilaktycznego (grupa C) w populacji pacjentów powyżej 12 r.ż. z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, którzy otrzymywali wcześniej leczenie epizodyczne („na żądanie”).

- W ramach grupy D badania HAVEN 3 analizowano wyniki po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki vs wyniki po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego („przed/po”). Porównanie takie cechuje niższa wiarygodność, niż wyniki fazy randomizowanej.
- W wytycznych BSH 2020 wskazano, iż ze względu na ograniczone dane dostępne dla dzieci w wieku <2 lat, zarówno dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii z inhibitorami, jak i bez, zaleca się ostrożność przy rozważaniu emicizumabu w tej grupie wiekowej.
- W porównaniu do danych dotyczących terapii koncentratami czynnika VIII, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa oraz dane długoterminowego użycia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) są ograniczone.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

W poniższym rozdziale przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, poszczególne wyniki z badań pierwotnych HAVEN 3, HAVEN 7, McCary 2020 oraz Escobar 2023 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznego emicizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII). Ponadto przedstawiono wyniki odnalezionych badań wtórnych włączonych do AKL Wnioskodawcy tj. przeglądów systematycznych Blair 2019 i Rodriguez-Merchan 2019 oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą Reyes 2019.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdziałach 6. i 7. AKL Wnioskodawcy.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne

##### Wyniki badania HAVEN 3

###### Roczny wskaźnik krwawień i częstość występowania krwawień

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu HAVEN 3 była porównawcza ocena współczynnika występowania krwawień leczonych z zastosowaniem czynnika VIII dla grupy A (emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydz.) vs C (brak profilaktyki) oraz grupy B (emicizumab w dawce 3 mg/kg co tydz.) vs C, dla okresu leczenia wynoszącego co najmniej 24 tygodnie.

###### grupa A vs grupa C

U osób chorych na hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII uczestniczących w badaniu HAVEN 3 roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg co tydz. (grupa A) wynosił 1,5 zdarzeń (95%CI: 0,9–2,5). W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2 (95%CI: 22,9; 63,8). Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 96% niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,04, 95%CI: 0,02; 0,08; p<0,001).

U chorych z grupy A stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, roczny wskaźnik pozostałych ocenianych w badaniu krwawień tj. wszystkich krwawień (niezależnie od leczenia czynnikiem VIII), krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII i krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII również był istotnie statystycznie niższy (odpowiednio o: 95%, 94%, 96%, 95%) niż w grupie bez profilaktyki. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Roczny wskaźnik krwawień wśród uczestników, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali wcześniej epizodyczne leczenie czynnikiem VIII grupa A vs grupa C [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	grupa A		grupa C		RR (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	1,5 (0,9; 2,5)	36	38,2 (22,9; 63,8)	18	0,04 (0,02; 0,08)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		2,5 (1,6; 3,9)		47,6 (28,5; 79,6)		0,05 (0,03; 0,10)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII		1,0 (0,5; 1,9)		15,6 (7,6; 31,9)		0,06 (0,03; 0,15)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII		1,1 (0,6; 1,9)		26,5 (14,7; 47,8)		0,04 (0,02; 0,09)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII*		0,6 (0,3; 1,4)		13,0 (5,2; 32,3)		0,05 (0,02; 0,14)	TAK p<0,001

W przypadku występowania krwawień leczonych czynnikiem VIII, w grupie badanej odsetek uczestników z brakiem krwawień wyniósł 56% (95% CI: 38; 72), natomiast odsetek uczestników z 0–3 krwawieniami 92% (95% CI: 78; 98). Dla porównania w grupie bez profilaktyki, braku krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII nie wykazano u żadnego chorego, co oznacza, że u wszystkich chorych w grupie C wystąpiły krwawienia wymagające leczenia czynnikiem VIII, natomiast w przypadku oceny częstości występowania nie więcej niż 3 leczonych krwawień dotyczyły one jednego pacjenta w grupie C.

Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI zarówno w przypadku braku krwawień: OR=187,00 (95%CI: 18,06; 1936,62); RD=0,86 (95% CI: 0,72; 1,00); NNT=2 (95%CI: 1; 2), jak w przypadku występowania nie więcej niż 3 leczonych krwawień: OR=10,36 (95%CI: 3,25; 33,08); RD=0,56 (95%CI: 0,38; 0,73); NNT=2 (95%CI: 2; 3).

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

Szczegółowe wyniki dotyczące występowania poszczególnych krwawień załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.2.1., tabela 10.

#### grupa B vs grupa C

Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg co tydzień (grupa b) wynosił 1,3 zdarzeń (95%CI: 0,8; 2,3). W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2 (95%CI: 22,9; 63,8). Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 97% niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,03, 95%CI: 0,02; 0,07; p<0,001).

U chorych z grupy B stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, roczny wskaźnik pozostałych ocenianych w badaniu krwawień tj. wszystkich krwawień (niezależnie od leczenia czynnikiem VIII), krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII i krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII również był istotnie statystycznie niższy (odpowiednio o: 94%, 98%, 97%, 95%) niż w grupie bez profilaktyki. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Roczny wskaźnik krwawień wśród uczestników, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali wcześniej epizodyczne leczenie czynnikiem VIII grupa B vs grupa C [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	grupa B		grupa C		RR (95% CI)	IS
			Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	1,3 (0,8; 2,3)	35	38,2 (22,9; 63,8)	18	0,03 (0,02; 0,07)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik wszystkich krwawień		2,6 (1,6; 4,3)		47,6 (28,5; 79,6)		0,06 (0,03; 0,10)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII		0,3 (0,1; 0,8)		15,6 (7,6; 31,9)		0,02 (0,01; 0,06)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII		0,9 (0,4; 1,7)		26,5 (14,7; 47,8)		0,03 (0,02; 0,07)	TAK p<0,001
	Roczny wskaźnik krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII*		0,7 (0,3; 1,6)		13,0 (5,2; 32,3)		0,05 (0,02; 0,15)	TAK p<0,001

W przypadku występowania krwawień leczonych czynnikiem VIII, w grupie badanej odsetek uczestników z brakiem krwawień wyniósł 60% (95% CI: 42; 76), natomiast odsetek uczestników z 0–3 krwawieniami 94% (95% CI: 81; 99). Dla porównania w grupie bez profilaktyki, braku krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII nie wykazano u żadnego chorego, co oznacza, że u wszystkich chorych w grupie C wystąpiły krwawienia wymagające leczenia czynnikiem VIII, natomiast w przypadku oceny częstości występowania nie więcej niż 3 leczonych krwawień dotyczyły one jednego pacjenta w grupie C.

Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI zarówno w przypadku braku krwawień: OR=280,50 (95%CI: 23,71; 3318,66); RD=0,89 (95%CI: 0,76; 1,02); NNT=2 (95%CI: 1; 2), jak i w przypadku występowania nie więcej niż 3 leczonych krwawień: OR=11,71 (95%CI: 3,70; 37,04); RD=0,60 (95%CI: 0,42; 0,78); NNT=2 (95%CI: 2; 3).

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

Szczegółowe wyniki dotyczące występowania poszczególnych krwawień załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.2.2., tabela 11.

#### grupa D z badania nieinterwencyjnego

Roczny wskaźnik leczonych krwawień wynosił odpowiednio 1,5 zdarzenia (95% CI: 1,0-2,3) w przypadku zastosowania EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki (grupa D w badaniu HAVEN 3) oraz 4,8 zdarzeń (95% CI: 3,2-7,1) w przypadku profilaktyki z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym. Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 68% niższy w grupie EMI niż w grupie stosującej czynnik VIII, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,32, 95% CI: 0,2; 0,51; p<0,001). Według danych wskazanych w dokumencie EMA 2019, również roczny wskaźnik wszystkich krwawień u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki był istotnie statystycznie niższy o 63% niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (RR=0,37; 95% CI: 0,220; 0,626; p=0,002). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Roczny wskaźnik krwawień wśród uczestników, którzy otrzymali wcześniej profilaktykę czynnikiem VIII a następnie emicizumab (grupa D) vs samą profilaktykę z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym [HAVEN3]**

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

W przypadku występowania krwawień leczonych czynnikiem VIII, w grupie D odsetek uczestników z brakiem krwawień wyniósł 54% (95% CI: 39; 69), natomiast odsetek uczestników z 0–3 krwawieniami 92% (95% CI: 80; 98). Dla porównania w grupie kontrolnej stosującej koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w badaniu nieinterwencyjnym brak leczonych krwawień lub nie więcej niż 3 krwawienia występowały w badaniu rzadziej niż wśród chorych stosujących EMI, odpowiednio: 40% i 73%.

Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji w przypadku występowania nie więcej niż 3 krwawień: OR=4,09 (95% CI: 1,22; 13,64); RD=0,19 (95% CI: 0,04; 0,34); NNT=6 (95% CI: 3; 25), natomiast w przypadku braku krwawień różnica między grupami nie była znamieną statystycznie: OR=1,80 (95% CI: 0,80; 4,06); RD=0,15 (95% CI: -0,05; 0,34).

Szczegółowe wyniki dotyczące występowania poszczególnych krwawień załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.2.3., tabela 12.

#### Callaghan 2021

Publikacja Callaghan 2021 dostarcza długoterminowych zbiorczych wyników dla chorych z ciężką hemofilią A z/bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII), którzy zostali włączeni do badań fazy 3: HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3 i HAVEN 4. Dla pacjentów z badania HAVEN 3 wyekstrahowano dane do 168 tygodnia obserwacji (data odcięcia danych: 15 maja 2020 r.).

Z dostępnych długoterminowych zbiorczych danych (grupa A, B, C, D) na temat rocznego wskaźnika krwawień leczonych czynnikiem VIII wynika, że redukcja rocznego wskaźnika krwawień leczonych utrzymywała się w długim horyzoncie czasowym (do 168. tyg.).

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

**Tabela 19. Roczny wskaźnik krwawień oraz częstość występowania krwawień, zbiorcze dane długoterminowe (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa A,B, C i D	
			Wskaźnik (95% CI)	N
HAVEN 3 (Callaghan 2021)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	1-24 tyg.	1,8	148
	0-3 krwawienia		45 (30,4)	
	Brak krwawień		93 (62,8)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	25-48. tyg.	0,9	144
	0-3 krwawienia		35 (24,3)	
	Brak krwawień		105 (72,9)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	49.-72. tyg.	1	140
	0-3 krwawienia		32 (22,9)	
	Brak krwawień		104 (74,3)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	73-96 tyg.	0,9	131
	0-3 krwawienia		25 (19,1)	
	Brak krwawień		104 (79,4)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	97.-120. tyg.	0,7	104
	0-3 krwawienia		19 (18,3)	
	Brak krwawień		83 (79,8)	
	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	121.-144. tyg.	0,7	89
0-3 krwawienia	14 (15,7)			
Brak krwawień	73 (82)			
Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	145.-168. tyg.	0,8	48	
0-3 krwawienia		10 (20,8)		
Brak krwawień		38 (79,8)		

#### Ustąpienie krwawień w stawach docelowych

W badaniu HAVEN 3 stawy docelowe zdefiniowano jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły  $\geq 3$  krwawienia w okresie 24 tygodni. Podczas leczenia emicizumabem stawy docelowe obserwowano u 3 z 71 uczestników (4%) w grupach A i B oraz u 2 z 63 (3%) w grupie D.

Ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako  $\leq 2$  spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni (D1), alternatywna definicja obejmowała wyłącznie  $\leq 2$  spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni (D2).

W przypadku większości stawów docelowych w czasie badanie obserwowano ustąpienie krwawień. Ustąpienie krwawień odnotowano dla 94,1% (D1) oraz 98,7%(D2) stawów docelowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych, zbiorcze dane długoterminowe (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A,B, C i D	
			n (%)	N*
HAVEN 3 (Callaghan 2021)	Data odcięcia: 15 maj 2020 r.	Liczba stawów docelowych, dla których stwierdzono ustąpienie krwawień (D1)	223 (94,1)	237
		Liczba stawów docelowych, dla których stwierdzono ustąpienie krwawień (D2)	234 (98,7)	237

\*całkowita liczba stawów docelowych podlegających ocenie wśród uczestników badania

### Jakość życia wg Haem-A-QoL

#### grupa A vs grupa C

W 25. tygodniu badania średni ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL i wynik dla domeny zdrowia fizycznego w grupie stosującej EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydzień w ramach profilaktyki (grupa A) był niższy (co oznacza lepszy stan fizyczny chorych) niż w grupie bez profilaktyki (grupa C). Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich dla wyniku ogólnego oraz dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tyg. trwania badania względem grupy niestosującej profilaktyki wynosiła odpowiednio 5,91 i 12,51 punktów i różnica ta nie była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (grupa A vs C) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	grupa A		grupa C		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
HAVEN 3 (EMA 2019)	Ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL [pkt.]	25. tydz.	24,04 (b/d)	34	29,95 (b/d)	13	5,91 (b/d)	NIE p=0,1269
HAVEN 3 (Mahlangu 2018, EMA 2019)	Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego [pkt.]		31,81 (b/d)		44,32 (b/d)		12,51 (-2,0; 27,0)	NIE p=0,0891

Zmianę wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną. Poprawę tj. obniżenie ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego częściej odnotowywano w grupie A niż w grupie niestosującej profilaktyki. Różnice między grupami były jednak istotne statystycznie (na korzyść grup stosujących EMI w ramach profilaktyki) tylko w przypadku wyniku dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego: OR=7,60 (95% CI: 1,47; 39,29); RD=0,42 (95% CI: 0,17; 0,66); NNT=3 (95% CI: 2; 6).

Szczegółowe wyniki dotyczące istotnej klinicznie poprawy oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem A-QoL w 25. tygodniu załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.4.3., tabela 17.

#### grupa B vs grupa C

W 25. tygodniu badania średni ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL i wynik kwestionariusza Haem-A-QoL dla domeny zdrowia fizycznego w grupie stosującej EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki (grupa B) był niższy (co oznacza lepszy stan fizyczny chorych) niż w grupie bez profilaktyki (grupa C). Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich dla wyniku ogólnego kwestionariusza Haem-A-QoL i domeny dotyczącej zdrowia fizycznego i w 25. tyg. trwania badania względem grupy niestosującej profilaktyki wynosiła odpowiednio 8,56 i 15,97 punktów i różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno dla wyniku ogólnego jak i wyniku dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego.

**Tabela 22. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (grupa B vs C) [HAVEN 3]**

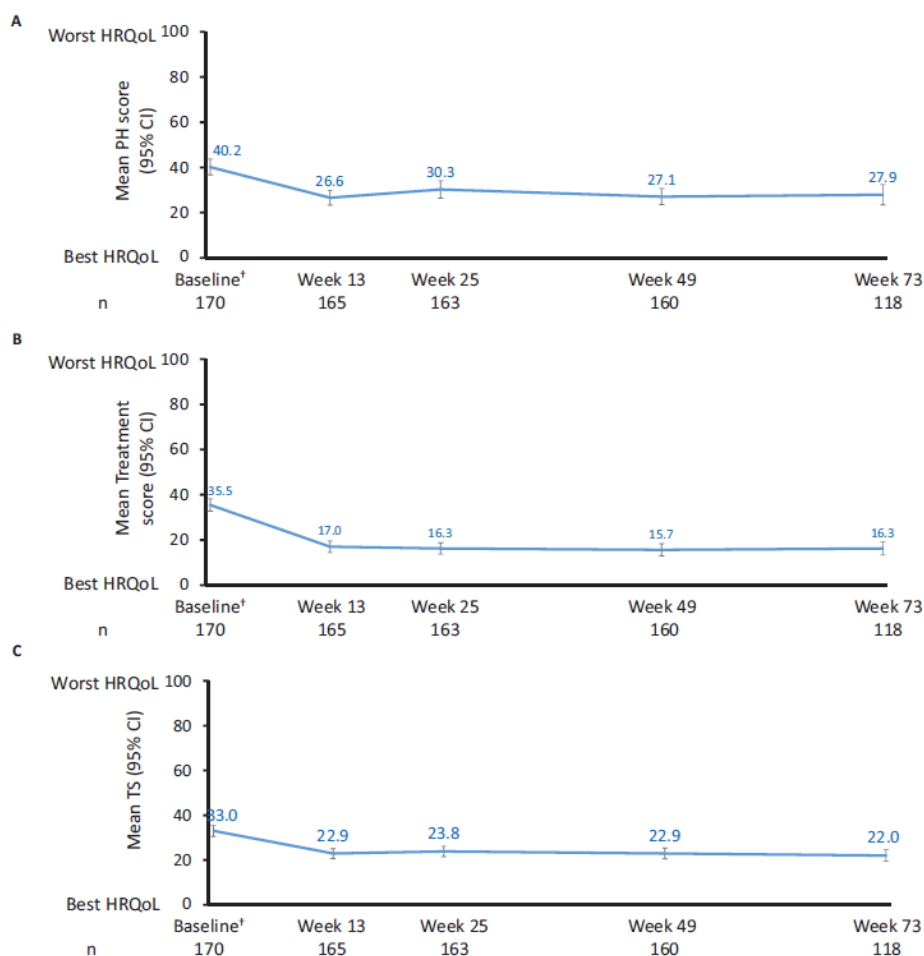
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	grupa B		grupa C		Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)*	IS
			Skorygowana średnia (SD)	N	Skorygowana średnia (SD)	N		
HAVEN 3 (EMA 2019)	Ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL [pkt.]	25. tydz.	21,39 (b/d)	29	29,95 (b/d)	13	8,56 (b/d)	TAK p=0,0317
HAVEN 3 (Mahlangu 2018, EMA 2019)	Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL – domena zdrowia fizycznego [pkt.]		28,35 (b/d)		44,32 (b/d)		15,97 (1,2; 30,8)	TAK p=0,0349

Zmianę wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną. Poprawę tj. obniżenie ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego częściej odnotowywano w grupie B niż w grupie niestosującej profilaktyki. Różnice między grupami były jednak istotne statystycznie (na korzyść grup stosujących EMI w ramach profilaktyki) tylko w przypadku wyniku dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego: OR=7,29 (95% CI: 1,39; 38,15); RD=0,41 (95% CI: 0,15; 0,66); NNT=3 (95% CI: 2; 7).

Szczegółowe wyniki dotyczące istotnej klinicznie poprawy oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem A-QoL w 25. tygodniu załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.4.3., tabela 18.

Publikacja Skinner 2021 dostarcza zbiorczych wyników dotyczących jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL u dorosłych chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII), którzy zostali włączeni do badań fazy 3 HAVEN 3 i HAVEN 4. W szczególności oceniono zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w domenie Haem-A-QoL „Zdrowie fizyczne” i „Całkowity wynik”. W tej zbiorczej analizie udział brali uczestnicy badania, którzy wypełnili kwestionariusze Haem-A-QoL na początku badania (N = 170, w tym 143 uczestników z badania HAVEN 3). 87 chorych z badania HAVEN 3 otrzymywało wcześniej leczenie epizodyczne, natomiast 56 chorych leczenie profilaktyczne.

Z dostępnych zbiorczych danych (HAVEN 3, HAVEN 4) Średni wynik całkowity oraz wyniki w domenie zdrowia psychicznego i oceny leczenia wg kwestionariusza Haem-A-QoL uległ poprawie do 13. tygodnia. Poprawa utrzymała się przez cały okres obserwacji aż do 73 tyg. Średnia zmiana (poprawa) wyniku w domenie zdrowia psychicznego w 73. tyg. względem wartości początkowych wyniosła -12,0 (SD=21,26). Z kolei średnia zmiana (poprawa) wyniku całkowitego oraz wyniku w domenie oceniającej leczenie wyniosła odpowiednio - 17,9 (SD=17,81) i -8,6 (SD=12,57).



**Rysunek 2 Średni wynik kwestionariusza Haem-A-QoL między rozpoczęciem badania a 73 tyg. obserwacji w domenie zdrowia psychicznego (A), domenie oceniającej leczenie (B), domenie wyniku całkowitego (C) [Skinner 2011, HAVEN 3]**

### Jakość życia wg EQ-5D-5L

W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L wynik na wizualnej skali analogowej mieści się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia).

#### grupa A vs grupa C

W 25. tygodniu u chorych w grupie A średni wynik kwestionariusza EQ-5D-5L oceniany na wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności był wyższy (co oznacza lepszy stan zdrowia chorych) niż w grupie C. Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich (wynosząca: -0,13) dla wyniku przedstawionego za pomocą wskaźnika użyteczności dla grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki względem grupy niestosującej profilaktyki była istotna statystycznie (na korzyść grup otrzymujących EMI), natomiast w przypadku wyniku ocenianego na wizualnej skali analogowej nie wykazano różnicy w skorygowanych wartościach średnich między grupami.

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.4.5., tabela 22.

#### grupa B vs grupa C

W 25. tygodniu u chorych w grupie B średni wynik kwestionariusza EQ-5D-5L oceniany na wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności był wyższy (co oznacza lepszy stan zdrowia chorych) niż w grupie C. Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich (wynosząca: -0,13) dla wyniku przedstawionego za pomocą wskaźnika użyteczności dla grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki względem grupy niestosującej profilaktyki była istotna statystycznie (na korzyść grup otrzymujących EMI). Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich (wynosząca: -9,15) dla wyniku przedstawionego



za pomocą wizualnej skali analogowej dla grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki względem grupy niestosującej profilaktyki również była istotna statystycznie (na korzyść grup otrzymujących EMI).

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.4.5, tabela 23.

#### Zadowolenie z leczenia

W badaniu *HAVEN 3* w ramach eksploracyjnej oceny skuteczności EMI oceniano preferowanie przez chorych terapii z zastosowaniem EMI względem poprzednio stosowanego leczenia czynnikiem VIII podawanym „na żądanie” lub w ramach profilaktyki. Ocenę wykonano na podstawie wyników ankiety EmiPref, uzupełnionej przez chorych w grupie A, B i D w 17. tygodniu trwania badania. Ankieta EmiPref została wypełniona ogółem przez 95 (70,9%) ze 134 chorych w grupach A, B i D.

W ramach ankiety chorzy początkowo zostali zapytani o to jaką terapię wolą. Spośród wszystkich chorych biorących udział w ankiecie, terapia EMI była preferowana względem poprzednio stosowanego leczenia czynnikiem VIII podawanym „na żądanie” lub w ramach profilaktyki przez 89 (93,7%) chorych (w tym 27 chorych z grupy A, 17 chorych z grupy B i 45 chorych z grupy D). Jedynie 2 (2,1%) chorych wskazało, iż wolało poprzednio stosowane leczenie.

W przypadku chorych którzy wybrali konkretną terapię (EMI/ czynnik VIII) poproszono ich o wypisanie 3 powodów swojego wyboru. Najczęściej wskazywane przez chorych powody wyboru terapii EMI to wygodniejszy sposób podawania ("*mniej częstotliwość podawania leku*") i łatwiejsza droga podania ("*łatwiejsza droga podania*") i mniejsza obawa dotycząca wystąpienia krwawień ("*obawy o krwawienia były mniejsze*"). Szczegóły dotyczące wyników ankiety EmiPref przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki <sup>^</sup>					
			grupa A		grupa B		grupa D	
			n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)	N*
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Preferowane leczenie podawane w badaniu (EMI)	27 (96,4)	28	17 (81,0)	21	45 (97,8)	46
		Preferowane poprzednio stosowane leczenie podawane dożylnie (czynnik VIII)	0 (0,0)		2 (9,5)		0 (0,0)	
		Brak preferencji	1 (3,6)		2 (9,5)		1 (2,2)	

<sup>^</sup>we wszystkich przedstawionych grupach chorych w badaniu stosowani EMI, dlatego też odstąpiono od wykonywania obliczeń statystycznych \*chorzy, którzy udzielili odpowiedzi w ankiecie

#### Hospitalizacja

##### grupa A vs grupa C

Średnia liczba dni hospitalizacji w czasie badania wyniosła 0,11 w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C), 0,17 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa A). Różnice między grupami A i C w odniesieniu do średniej liczby dni hospitalizacji, nie były istotne statystycznie: MD=0,06 (-0,25; 0,37).

##### grupa B vs grupa C

Średnia liczba dni hospitalizacji w czasie badania wyniosła 0,11 w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C), 0,43 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa B). Różnice między grupami B i C w odniesieniu do średniej liczby dni hospitalizacji, nie były istotne statystycznie: MD=0,32 (-0,24; 0,88).

#### Zabiegi chirurgiczne

##### grupa A vs grupa C

Zabiegi chirurgiczne i procedury wykonywano ze zbliżoną częstością, odpowiednio u 2 pacjentów w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C) i u 3 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa A). Różnice między grupami A i C nie były istotne statystycznie: OR=0,73 (95% CI: 0,11; 4,80); RD=-0,03 (95% CI: -0,20; 0,14).

##### grupa B vs grupa C

Zabiegi chirurgiczne i procedury wykonywano ze zbliżoną częstością, odpowiednio u 2 pacjentów w grupie niestosującej profilaktyki (grupa C) i u 8 chorych w grupie stosującej emicizumab (grupa B). Różnice między grupami A i C nie były istotne statystycznie: OR=2,37 (95% CI: 0,45; 12,57); RD=0,12 (95% CI: -0,08; 0,32).

### Wyniki badania HAVEN 7

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

W badaniu HAVEN 7 krwawienia raportowano u 31 (57,4%) chorych, a łączna liczba krwawień wyniosła 77. Z kolei łączna liczba krwawień leczonych wyniosła 14, przy czym krwawienia te wystąpiły u 12 (22,2%) chorych.

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

**Tabela 24. Ocena skuteczności emicizumabu [ab. konf. Pipe 2022]**

Parametr		Przed leczeniem EMI
Liczba chorych		54
Liczba chorych z ≥1 krwawieniem, n (%)		31 (57,4)
Całkowita liczba krwawień		77*
Krwawienia spontaniczne, n (%) <sup>1</sup>	Ogółem	5 (6,5)/N=77
Krwawienia spontaniczne, n (%) <sup>2</sup>	Dostawowe	0 (0,0)
	Domięśniowe	0 (0,0)
	Inne	5 (100,0)/N=5
Krwawienia urazowe, n (%) <sup>1</sup>	Ogółem	68 (88,3)/N=77
Krwawienia urazowe, n (%) <sup>3</sup>	Dostawowe	2 (2,9)/N=68
	Domięśniowe	1 (1,5)/N=68
	Inne	65 (95,6)/N=68
Krwawienia związane z procedurą/operacją		4 (5,2)/N=77
Liczba chorych z ≥1 krwawieniem leczonym, n (%)		12 (22,2)
Całkowita liczba krwawień leczonych		14
Spontaniczne krwawienia leczone		0 (0,0)
Krwawienia urazowe leczone <sup>4</sup>	Ogółem	14 (100,0)/N=14
Krwawienia urazowe leczone <sup>5</sup>	Dostawowe	2 (14,3)/N=14
	Domięśniowe	1 (7,1)/N=14
	Inne	11 (78,6)/N=14
Liczba chorych z brakiem krwawień, n (%)	Wszystkie krwawienia	23 (42,6)
	Krwawienia leczone	42 (77,8)
	Spontaniczne krwawienia leczone	54 (100,0)
	Dostawowe krwawienia leczone	52 (96,3)
Roczny wskaźnik krwawień, średnia (95% CI)	ABR dla wszystkich krwawień	1,9 (1,35; 2,68)
	ABR dla krwawień leczonych	0,4 (0,23; 0,65)
	ASBR dla krwawień leczonych	n/o
	AJBR dla krwawień leczonych	0,1 (0,01; 0,22)

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

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

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

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

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

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

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

### Wyniki badania Escobar 2023

W badaniu Escobar 2023 przedstawiono wyniki w czasie stosowania czynników FVIII oraz po zmianie leczenia na emicizumab. Wyniki pozyskano z systemu APCD, który zbiera dane z ok. 80% systemów opieki zdrowotnej w USA. Liczba wszystkich krwawień raportowanych przed leczeniem emicizumabem (w czasie leczenia czynnikami FVIII) wyniosła 82, a następnie po zmianie leczenia na emicizumab wyniosła 45. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Średni roczny wskaźnik wszystkich krwawień wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,25 (SD=0,69) vs 0,20 (SD=0,72);  $p=0,4456$ . Z kolei średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,23 (SD=0,68) vs 0,18 (SD=0,71);  $p=0,5173$ . Natomiast średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,18 (SD=0,60) vs 0,18 (SD=0,71);  $p=0,9630$ .

Uzyskane wyniki wskazują, że dla wszystkich kategorii rocznych krwawień uzyskano redukcję średniego wskaźnika po zmianie leczenia na emicizumab. Obserwowane różnice nie były jednak istotne statystycznie. Autorzy badania Escobar 2023 wskazują również, że na wielkość obserwowanej różnicy może wpływać różnica w okresie obserwacji chorych przed i po rozpoczęciu leczenia EMI. Średni okres obserwacji chorych przed zastosowaniem EMI był prawie 2-krotnie dłuższy niż po zastosowaniu EMI (978 vs 522 dni). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25. Ocena rocznego wskaźnika krwawień u pacjentów przed i po leczeniu emicizumabem [Escobar 2023]**

Parametr	Przed leczeniem EMI N=131	Po leczeniu EMI N=131	p-value	
Liczba wszystkich krwawień, n	82	45	0,9491	
ABR, średnia (SD)	0,25 (0,69)	0,20 (0,72)	0,4456	
ASBR, średnia (SD)	0,23 (0,68)	0,18 (0,71)	0,5173	
ASJBR, średnia (SD)	0,18 (0,60)	0,18 (0,71)	0,9630	
ATBR, średnia (SD)	0,02 (0,09)	0,01 (0,09)	0,4388	
ATJBR, średnia (SD)	0,00 (0,03)	0,01 (0,06)	0,4758	
ABR w grupach wiekowych, średnia (SD)	0-2 r.ż.	n/d	n/d	
	3-6 r.ż.	0,11 (0,21)	0 (0,00)	0,1060
	7-12 r.ż.	0,42 (1,00)	0,37 (1,42)	0,8739
	13-17 r.ż.	0,15 (0,29)	0,05 (0,17)	0,1709
	18-26 r.ż.	0,35 (0,75)	0,28 (0,73)	0,7320
	>26 r.ż.	0,21 (1,00)	0,17 (0,46)	0,6927
ABR w grupach wg wyniku CCI, średnia (SD)	0	0,25 (0,72)	0,20 (0,74)	0,5850
	1	0,14 (0,29)	0 (0,00)	0,1079
	2	1,01 (0,26)	0,86 (1,49)	0,8773
	3+	0,17 (0,16)	0,17 (0,30)	0,9956

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

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny liczby krwawień na podstawie badania Escobar 2023 załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.4.1., tabela 34.

### Wyniki badania McCary 2020

W badaniu McCary 2020 krwawienia klasyfikowano jako wszystkie krwawienia (na które składały się krwawienia leczone oraz nieleczone), krwawienia urazowe oraz krwawienia stawowe. U chorych z hemofilią A bez inhibitora średni wskaźnik ABR dla krwawień leczonych przed zastosowaniem EMI wyniósł 1,6 (95% CI: 0,9; 2,4), a po zastosowaniu EMI uległ redukcji do wartości 0,4 (95% CI: 0,2; 0,6), przy czym zmiana ta była istotna

statystycznie. Z kolei wskaźnik ABR wyrażony w postaci mediany wyniósł 0 przed rozpoczęciem leczenia EMI i utrzymał się przy tej wartości po leczeniu EMI. Również w przypadku pozostałych kategorii krwawień tj. wszystkich krwawień, krwawień pourazowych oraz krwawień stawowych obserwowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień. Redukcja była istotna statystycznie w przypadku wszystkich krwawień i krwawień do stawów.

Odsetek chorych bez krwawień w czasie pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia EMI względem 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia EMI wzrósł od wartości 59% do 89%, zmiana istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Ocena rocznego wskaźnika krwawień przed i po leczeniu emicizumabem [McCary 2020]**

Parametr	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI	p-value
Liczba chorych	74		-
ABR dla krwawień leczonych, średnia (95% CI)	1,6 (0,9; 2,4)	0,4 (0,2; 0,6)	0,0025
ABR dla krwawień leczonych, mediana (IQR)	0 (0; 2,0)	0 (0)	-
Chorzy z brakiem krwawień wymagających leczenia [%]	59	89	0,0001
ABR dla wszystkich krwawień, średnia (95% CI)	1,8 (1,1; 2,5)	0,9 (0,4; 1,4)	0,0163
ABR dla krwawień pourazowych, średnia (95% CI)	0,6 (0,3; 1,0)	0,3 (0,1; 0,5)	0,2160
AJBR, średnia (95% CI)	0,8 (0,2; 1,4)	0,1 (0; 0,2)	0,04

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

Autorzy badania McCary 2020 wyodrębnili również wyniki dla najmłodszych chorych w wieku od 0 do <2 r.ż., od 2 do <6 r.ż. oraz od 6 do <12 r.ż. Wyniki uzyskiwane w populacji pediatrycznej określono jako zbliżone do populacji całkowitej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Ocena rocznego wskaźnika krwawień przed i po leczeniu emicizumabem w populacji pediatrycznej [McCary 2020]**

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

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

<sup>10</sup> W okresie 6 miesięcy

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne

## Wyniki badania HAVEN 3

Zgony

W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki jak i w grupie kontrolnej dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI.

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. Adverse Events) ogółem, w tym AEs zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs, ang. Treatment Emergent Adverse Events) prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B, 19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D. Jeden uczestnik z grupy B przerwał leczenie z powodu kilku zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które badacz uznał za związane ze stosowaniem emicizumabu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events)

Ogółem w badaniu odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u pojedynczych chorych: 1 (2,8%) chorego w grupie A, 3 (8,6%) chorych w grupie B, 1 (5,6%) chorego w grupie C i 8 (12,7%) chorych w grupie D, ale różnice między grupami A vs C i B vs C nie były istotne statystycznie (szczegółowe wyniki załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.1.2., tabela 42.,43). U żadnego z chorych nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Najczęstszym zdarzeniem niepożadnym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia, które odnotowano u 25% chorych stosujących EMI w grupie A, 20% chorych w grupie B, około 12% chorych w grupie C i około 32% chorych stosujących EMI w grupie D.

Nie odnotowano przypadków mikroangiopatii zakrzepowej ani zdarzeń zakrzepowych.

**Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosownym leczeniem (w tym ciężkich) u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	EMI podawany w ramach profilaktyki							
			grupa A		grupa B		grupa C <sup>*A</sup>		grupa D	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (w tym ciężkie)<sup>#</sup></b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem <sup>^^</sup>	1 (2,8)		3 (8,6)		1 (5,6)		8 (12,7)	
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zdarzenia niepożądane ogółem <sup>**</sup>	143		145		19		236	
		Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	1 (2,9) <sup>***</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)				
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
	Data odcięcia danych:	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (11,1)	36	4 (11,4)	35	0 (0,0)	16	8 (12,7)	63

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	EMI podawany w ramach profilaktyki							
			grupa A		grupa B		grupa C <sup>*^</sup>		grupa D	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	15 września 2017 roku	Zapalenie nosogardzieli	2 (5,6)		6 (17,1)		0 (0,0)		10 (15,9)	
		Grypa	1 (2,8)		3 (8,6)		0 (0,0)		5 (7,9)	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odciążenia danych: 15 września 2017 roku	Mikroangiopatia zakrzepowa	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63
		Zdarzenia zakrzepowe								
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odciążenia danych: 15 września 2017 roku	Ból głowy	3 (8,3)	36	4 (11,4)	35	1 (6,3)	16	8 (12,7)	63
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odciążenia danych: 15 września 2017 roku	Ból stawów	7 (19,4)	36	6 (17,1)	35	1 (6,3)	16	14 (22,2)	63
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odciążenia danych: 15 września 2017 roku	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>^^^</sup>	9 (25,0)	36	7 (20,0)	35	2 (12,5)	16	20 (31,7)	63
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odciążenia danych: 15 września 2017 roku	Zdarzenia związane z nadwrażliwością układową, reakcjami anafilaktycznymi lub anafilaktycznymi	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	

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

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

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

<sup>^</sup>w chwili odciążenia danych 1 chorego utracono z okresu obserwacji oraz 1 chorego czekał na rozpoczęcie terapii EMI

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

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

<sup>#</sup>ponieważ we wszystkich zaprezentowanych grupach chorzy stosowali profilaktykę EMI odstąpiono od obliczeń statystycznych

### Powstanie nowych inhibitorów.

U uczestników otrzymujących emicizumab nie pojawiły się żadne nowe inhibitory czynnika VIII. Dwóch uczestników, u których odnotowano negatywne wyniki oceny inhibitorów w czasie analizy prowadzonej w lokalnym ośrodku w chwili kwalifikacji do badania, wykazano wykrywalny poziom inhibitora w próbkach testowanych centralnie w chwili rozpoczęcia badania (3,7 i 3,1 jednostek Bethesda na mililitr) i miano inhibitora uległo u tych chorych obniżeniu spontanicznie w czasie trwania badania HAVEN 3. Inny uczestnik przeszedł indukcję tolerancji immunologicznej w 1987 r., a następnie miał wykrywalne miano inhibitora w 13. tygodniu badania (1,6 jednostek Bethesda na mililitr), które spontanicznie spadło w 25. tygodniu (do wartości 0,7 jednostek Bethesda na mililitr).

### Wyniki badania HAVEN 7

W analizie śródkresowej badania HAVEN 7 (data odciążenia danych: 31.03.2022 r.) nie raportowano zgonów oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania, modyfikacji lub przerwania leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano u około 15% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane związane z emicizumabem u około 17% chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 92,6% chorych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa ogółem [ab. konf. Pipe 2022]

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

\* wszystkie zdarzenia to reakcje w miejscu wstrzyknięcia

\*\* odpowiada analizie śródkresowej

#### 4.2.1.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne

Tabela 30. Charakterystyka i wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski końcowe
<p><b>Reyes 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            F. Hoffmann-La Roche</p> <p><u>Konflikt interesów:</u>            AR, CR, MN, SC, EA, RH i SE zatrudnieni przez F. Hoffmann-La Roche. SS, MZ i JPF zatrudnieni przez Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen Niemcy. ES zatrudniony przez Certara (dawniej Analytica Laser), który był płatnym wykonawcą firmy Roche w zakresie opracowywania i prowadzenia przeglądu w 2016 r. IPP zatrudniony przez Genentech Inc. Recenzenci otrzymywali honorarium, ale nie zgłosili innych istotnych powiązań finansowych do ujawnienia.</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową i dodatkowymi analizami podgrup z badania HAVEN 3 dot. skuteczności profilaktyki emicizumabem w porównaniu z profilaktyką czynnikiem VIII w leczeniu hemofilii A bez inhibitorów.</p> <p>Przegląd literatury dla badań w populacji pacjentów z hemofilią A z inhibitorami ora bez inhibitorów przeprowadzono w grudniu 2016 r. Przegląd został zaktualizowany w 2018 r. wyłącznie dla populacji pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów.</p> <p>W ramach aktualizacji przeglądu przeszukano bazę Embase, MEDLINE oraz Cochrane.</p> <p>Końcowe kryteria kwalifikacji obejmował schemat PICOS, w ramach którego włączano badania z populacją dorosłych pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów. Interwencję określono jako dowolną interwencję farmakologiczną. Komparator stanowiło porównanie profilaktyki z epizodycznym leczeniem na żądanie lub brak profilaktyki.</p> <p>W ramach punktów końcowych oceniano zarejestrowane leczone krwawienia. Analizowano wyłącznie badania z randomizacją. W ramach analizy wrażliwości złagodzone kryteria pozwalając na włączenie prawidłowo zaprojektowanych, nierandomizowanych badań jednoramiennych.</p>	<p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 94 badania z populacją pacjentów chorych na hemofilię A bez inhibitorów. Spośród nich 3 badania czynnika VIII (w ramach profilaktyki i na żądanie) (A-LONG, LEOPOLD 2, SPINART) kwalifikowały się do włączenia do podstawowej metaanalizy sieciowej, z wyjątkiem badania HAVEN 3, które oceniało profilaktykę czynnikiem VIII i profilaktykę emicizumabem. W ramach metaanalizy sieciowej analizowano randomizowane grupy terapeutyczne z badania HAVEN 3, jednakże dane z okresu bez interwencji nie zostały uwzględnione. Finalnie do podstawowej metaanalizy sieciowej włączono cztery badania. Ponadto jedno dodatkowe badanie oceniające profilaktykę czynnikiem VIII odnalezione w ramach wyszukiwania kwalifikowało się do analizy wrażliwości, co pozwoliło na włączenie badań nierandomizowanych.</p> <p>Wyniki podstawowej analizy sugerują, że emicizumab stosowany w ramach profilaktyki raz w tygodniu jest skuteczniejszy niż leczenie na żądanie (wynik zgodny i odzwierciedlający dane z badania HAVEN 3). Emicizumab stosowany cotygodniowo w ramach profilaktyki był również skuteczniejszy niż profilaktyka czynnikiem VIII zgodnie z wynikiem zmniejszenia częstości krwawień (RR=0,36 [95% CI 0,13; 0,95]). Jednakowe ustalenia dotyczyły emicizumabu stosowanego raz na 2 tygodnie (RR=0,31 [95% CI 0,11; 0,84]). Prawdopodobieństwo, że emicizumab stosowany raz w tygodniu w ramach profilaktyki przewyższa profilaktykę czynnikiem VIII wyniosło 97,8%. Ponadto emicizumab stosowany w ramach profilaktyki ma najwyższe wartości SUCRA, co oznacza, że jego prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca jest największe. Autorzy nie odnaleźli dowodów różniących emicizumab stosowany cotygodniowo vs emicizumab stosowany co 2 tygodnie. Heterogeniczność dla porównania profilaktyki czynnikiem VIII vs podanie czynnika VIII na żądanie była wysoka (I<sup>2</sup>=98% i I<sup>2</sup>=97% dla analizy podstawowej i odpowiednio rozszerzonej analizy). Heterogeniczność nie mogła być oceniana dla innych porównań w parach.</p> <p>Analizę wrażliwości przeprowadzono dla 3 scenariuszy. Pierwszy scenariusz (SA1) obejmował te same badania włączone do analizy podstawowej, gdzie założono stały efekt leczenia. W scenariuszu drugim analizy wrażliwości (SA2) analizowano 3 badania (HAVEN 3, A-LONG, SPINART), w których to zdarzenia krwawienia zostały określone jako leczone. Do scenariusza trzeciego (SA3) włączono 5 badań, w tym badania uwzględnione w analizie podstawowej oraz badanie Valentino i in. 2012 (badanie typu cross-over bez randomizacji).</p> <p>W każdym z przeprowadzonych scenariuszy analizy wrażliwości wykazano mniejszą częstość krwawień przy stosowaniu emicizumabu, zarówno przy cotygodniowym podaniu, jak i w odstępie 2 tygodni w porównaniu do leczenia na żądanie czynnikiem VIII. Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały również, że emicizumab podawany co 2 tygodnie zmniejsza częstość leczonych krwawień w porównaniu z alternatywną profilaktyką czynnikiem VIII: SA1 - RR=0,39 (95% CI 0,27; 0,56); SA2 - RR=0,28 (95% CI 0,09; 0,82); SA3 - RR=0,35 (95% CI 0,13; 0,96). Podobne wyniki uzyskał emicizumab stosowany raz w tygodniu: SA1 - RR=0,46 (95% CI 0,32; 0,63); SA2 - RR=0,33 (95% CI 0,11; 0,96). Scenariusz 3 analizy przeżycia (SA3) wykazał zmniejszenie częstości krwawień z prawdopodobieństwem 97,3%. Uzyskany RR</p>	<p>Połączenie wyników metaanalizy sieciowej badań, w których zgłaszano roczne leczone krwawienia, z wynikami analiz podgrup z grupy obserwacyjnej HAVEN 3 dostarcza ważnych dowodów potwierdzających niższe częstości krwawień w przypadku profilaktyki emicizumabem niż w przypadku profilaktyki czynnikiem VIII u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów.</p>



	<p>przekracza próg braku efektu (RR=0,40 [95% CI 0,15; 1,10]). Szacunki punktowe były porównywalne wśród wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości i dopasowane do analizy podstawowej. Podobnie do analizy podstawowej, wartości SUCRA w analizie wrażliwości wykazały, że emicizumab podawany co 2 tygodnie miał największe prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca w sieci pod względem skuteczności, a emicizumab podawany cotygodniowo uzyskał kolejne najwyższe prawdopodobieństwo. W przeprowadzonej analizie wrażliwości występowała znacząca niejednorodność w porównaniach parami między profilaktyką czynnikiem VIII, a leczeniem czynnikiem VIII na żądanie (SA3 - I2=97%).</p> <p>W kwestii analizy podgrup z badania HAVEN 3 pacjenci w grupie opartej na wytycznych WFH mieli niższy odsetek leczonych krwawień podczas otrzymywania profilaktyki emicizumabem w porównaniu z profilaktyką czynnikiem VIII (RR=0,380 [95% CI 0,186; 0,790]). Podobne wyniki zaobserwowano w grupie europejskiej (RR=0,472 [95% CI 0,258; 0,866]).</p>			
<b>Wyniki (tabele krzyżowe wskaźników częstości dla wszystkich leczonych krwawień)</b>				
<b>Interwencja</b>	<b>RR [95% CI] (wiersz vs kolumna)</b>			
	<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>
<b>Analiza podstawowa</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	10,01 (6,20; 16,31)	28,30 (11,93; 68,31)	31,85 (13,11; 81,01)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,10 (0,06; 0,16)	bd	2,80 (1,06; 7,64)	3,19 (1,19; 9,21)
<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,01; 0,08)	0,36 (0,13; 0,95)	bd	1,13 (0,46; 2,84)
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,01; 0,08)	0,31 (0,11; 0,84)	0,88 (0,35; 2,18)	bd
<b>Analiza wrażliwości (SA1)</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	12,73 (11,70; 13,80)	27,70 (20,16; 38,80)	32,32 (22,98; 46,43)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,08 (0,07; 0,09)	bd	2,18 (1,58; 3,11)	2,54 (1,79; 3,66)
<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,03; 0,05)	0,46 (0,32; 0,63)	bd	1,17 (0,73; 1,84)
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,02; 0,04)	0,39 (0,27; 0,56)	0,86 (0,54; 1,37)	bd
<b>Analiza wrażliwości (SA2)</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	9,18 (4,91; 17,33)	28,17 (11,18; 67,72)	32,41 (13,51; 81,81)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,11 (0,06; 0,20)	bd	3,04 (1,05; 9,24)	3,52 (1,22; 10,93)
<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,01; 0,09)	0,33 (0,11; 0,96)	bd	1,17 (0,46; 3,07)
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,01; 0,07)	0,28 (0,09; 0,82)	0,85 (0,33; 2,19)	bd
<b>Analiza wrażliwości (SA3)</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	11,10 (7,30; 16,92)	28,33 (11,16; 71,10)	31,74 (12,67; 79,70)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,09 (0,06; 0,14)	bd	2,52 (0,91; 6,73)	2,85 (1,04; 7,47)

	<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,01; 0,09)	0,40 (0,15; 1,10)	bd	1,12 (0,47; 3,07)
	<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,01; 0,08)	0,35 (0,13; 0,96)	0,89 (0,33; 2,15)	bd
<b>Wartość SUCRA dla interwencji (analiza podstawowa i analizy wrażliwości)</b>					
	<b>Interwencja</b>	<b>SUCRA, %</b>			
		<b>Analiza podstawowa</b>	<b>SA1</b>	<b>SA2</b>	<b>SA3</b>
	<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	0,0	0,0	0,0	0,0
	<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	34,5	33,3	34,3	35,3
	<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	79,1	75,2	78,4	79,1
	<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	86,4	91,5	87,2	85,6
<b>N. Jain, S. Lethagen 2020 (list do redakcji - Reyes 2019)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi (Waltham, MA, USA) oraz Sobi (Sztokholm, Szwecja) <u>Konflikt interesów:</u> NJ zatrudniona przez Sanofi, SL zatrudniony przez Sobi. Recenzent listu nie zgłosił istotnych powiązań finansowych do ujawnienia.	List stanowi krytykę metaanalizy sieciowej Reyes 2019 obejmującą pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów, która ocenia względną skuteczność emicizumabu w porównaniu z profilaktyką czynnika VIII. Pomimo, iż autorzy metaanalizy sieciowej precyzyjnie stwierdzają ograniczenia opublikowanej pracy w liście do redakcji postanowiono podkreślić dodatkowe uchybienia, które prawdopodobnie wpłynęły na ogólne wnioskowanie.	Autorzy metaanalizy ustalili wysoki stopień heterogeniczności w badaniach z profilaktyką rekombinowanego czynnika VIII, jednakże połączyli roczne współczynniki krwawień czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania z trzema standardowymi czynnikami półtrwania, opierając się na założeniu, że jedyną zaletą rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym okresie półtrwania jest zmniejszenie obciążenia związanego z leczeniem. Jednakże według autorów listu do redakcji założenie to nie jest prawidłowe, ponieważ rekombinowany czynnik VIII o przedłużonym okresie półtrwania poprawia stan stawów, częstość krwawień, częstotliwość dawkowania i zużycie w porównaniu ze standardowym czynnikiem VIII.  W analizie podstawowej metaanalizy sieciowej zastosowano wyłącznie grupę cotygodniowej profilaktyki, przy czym grupa ta składała się z pacjentów z wysokim rocznym wskaźnikiem krwawień, którzy otrzymali leczenie na żądanie rekombinowanym czynnikiem VIII przed badaniem i reprezentują mniejszą wielkość próby (n=23) w porównaniu z grupą indywidualnej profilaktyki (n=117). Włączenie znacznie mniejszego ramienia z wyższym rocznym wskaźnikiem krwawień u pacjentów, którzy nie otrzymywali zalecanego schematu dawkowania rekombinowanego czynnika VIII według autorów listu jest oczywistym błędem i odchyleniem od określonej metodologii. Ponadto metaanaliza sieciowa wykluczyła ramiona zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego bez podania naukowego uzasadnienia. Według autorów listu prawdopodobnym jest, że w przypadku uwzględnienia w analizie ramienia indywidualnej profilaktyki, zgłoszona istotna różnica między emicizumabem, a profilaktyką rekombinowanym czynnikiem VIII zostałaby utracona.  Ponadto badania włączone do analizy miały różny stopień randomizacji. Dla przykładu włączone badanie A-LONG nie spełniało kryteriów włączenia przewidywanych dla podstawowej analizy, jedynie losowa część badania obejmowała schematy dawkowania na żądanie i cotygodniowej profilaktyki. Nie do końca wiadomo, jak uzasadniono pominięcie innych odpowiednich badań, ponieważ nie we wszystkich przypadkach włączone badania były randomizowane w jednakowy sposób.  W publicznym raporcie niezależnej oceny informacji dostarczonych przez firmę Roche dot. oceny technologii medycznej w Europie pośrednie porównanie emicizumabu z rutynową profilaktyką rekombinowanym czynnikiem VIII wskazano, że brak jest istotnej różnicy w rocznym wskaźniku krwawień dla leczonych krwawień oraz krwawień do stawów. Mimo, iż dokonywano ocen za pomocą innych metodologii niż tej przedstawionej w omawianej publikacji, do tej pory nie opublikowano raportu HTA,	Profilaktyczna wymiana czynnika, który może być zindywidualizowany do potrzeb pacjenta pozostaje wyzwaniem w leczeniu hemofilii. Profil bezpieczeństwa i skuteczności rekombinowanego czynnika VIII opiera się na danych z badań trwających 5 lat oraz ponad 5 letniego rzeczywistego doświadczenia, w tym w grupie dzieci i pacjentów aktywnych fizycznie.		

		<p>który uznałby wyższość emicizumabu nad profilaktyką czynnikiem VIII w populacji chorych na hemofilię A bez inhibitora.</p> <p>Istnieją dodatkowe pytania dotyczące stosowania emicizumabu u pacjentów bez inhibitorów, na które udzielenie odpowiedzi wymaga czasu. Stosowanie terapii zastępczej czynnikiem VIII w profilaktyce ma dobrze ugruntowany profil bezpieczeństwa, podczas gdy długoterminowe dane dotyczące emicizumabu nie są jeszcze dostępne. Ponadto wstępne doniesienia wskazują, że w przypadku pacjentów bez inhibitorów w USA profilaktyka rekombinowanym czynnikiem VIII może być bardziej opłacalna w porównaniu z profilaktyką emicizumabem.</p>	
--	--	--	--

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Hemlibra):

##### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

###### Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii produktu podanego pacjentowi.

###### Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) związana ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra i aPCC

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej. Postępowanie w przypadku zdarzeń TMA obejmowało leczenie objawowe z zastosowaniem plazmaferezy i hemodializy lub bez. Objawy świadczące o poprawie obserwowano po upływie jednego tygodnia po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra. Tak szybka poprawa różni się od typowego przebiegu klinicznego obserwowanego w atypowym zespole hemolitycznomocznicy oraz klasycznych TMA, takich jak zakrzepowa plamica małopłytkowa. Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po ustąpieniu TMA, nadal był bezpiecznie leczony.

Pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra należy monitorować pod kątem wystąpienia TMA podczas stosowania aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać leczenie produktem leczniczym Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych i (lub) stwierdzenia odchyień w wynikach badań laboratoryjnych świadczących o TMA, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra po całkowitym ustąpieniu TMA. W przypadku, gdy pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem TMA (np. mających TMA w historii medycznej lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka rozwoju TMA (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus).

###### Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra i aPCC

W badaniu klinicznym u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra zgłaszano występowanie poważnych zdarzeń zakrzepowych, gdy pacjenci otrzymywali średnio łączną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub dłużej. Żaden z przypadków nie wymagał leczenia przeciwzakrzepowego. Po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra objawy świadczące o poprawie lub ustąpieniu zdarzeń były obserwowane w ciągu miesiąca. Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po ustąpieniu TMA, nadal był bezpiecznie leczony.

Pacjenci otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać terapię produktem leczniczym Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych, odchyień w wynikach badań obrazowych i (lub) laboratoryjnych świadczących o wystąpieniu zdarzeń zakrzepowych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra po całkowitym ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. W przypadku, gdy pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

### Wskazówki dotyczące stosowania leków omijających u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra

Stosowanie leków omijających należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra.

Lekarze powinni omówić ze wszystkimi pacjentami i (lub) ich opiekunami dokładne dawkowanie i harmonogram przyjmowania leku omijającego, jeśli jego stosowanie jest konieczne podczas profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra.

Hemlibra zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza pacjenta. 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 pacjenta. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Jeśli pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 j./kg mc i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy). Jeśli krwawienie nie zostanie opanowane za pomocą dawki początkowej aPCC wynoszącej do 50 j./kg mc., dodatkowe dawki aPCC powinny być podawane pod kierunkiem lub nadzorem medycznym z uwzględnieniem monitorowania laboratoryjnego pod kątem rozpoznania TMA lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i weryfikacji krwawień przed podaniem powtórnej dawki. Całkowita dawka aPCC nie powinna przekraczać 100 j./kg mc. w pierwszych 24 godzinach leczenia. Rozważając leczenie aPCC w dawkach przekraczających maksymalną dawkę 100 j./kg mc. w pierwszych 24 godzinach lekarz prowadzący musi dokonać starannej oceny stosunku ryzyka wystąpienia TMA i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych względem ryzyka związanego z wystąpieniem krwawienia.

W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków TMA lub zdarzeń zakrzepowych u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra, u których stosowano jedynie rFVIIa.

Należy stosować się do wskazówek dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra.

### Immunogenność

Podczas badań klinicznych rzadko stwierdzano powstawanie neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, co prowadzi do utraty skuteczności. Pacjenci z klinicznymi objawami utraty skuteczności (np. zwiększenie częstości występowania przebijających zdarzeń krwotocznych) powinni być niezwłocznie poddani ocenie etiologicznej, a w przypadku podejrzenia neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi należy rozważyć inne możliwości leczenia.

### Wpływ emicizumabu na wyniki badań układu krzepnięcia

Emicizumab przywraca aktywność kofaktora tenazy w przypadku braku aktywnego czynnika VIII (FVIIIa). Laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia, takie jak czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) oraz czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT), mierzą całkowity czas krzepnięcia, w tym czas potrzebny do aktywacji FVIII do FVIIIa przez trombinę. Takie testy oparte na wewnątrzpochodnej drodze aktywacji krzepnięcia ujawnią wyraźnie skrócony czas krzepnięcia pod wpływem emicizumabu, który nie wymaga aktywacji przez trombinę. Nadmiernie skrócony czas wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia będzie następnie zakłócał wyniki wszystkich testów pojedynczych czynników wykonywanych w oparciu o aPTT, takich jak oznaczenie aktywności FVIII metodą jednostopniową. Jednak badania pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i mogą być stosowane w celu oceny parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem podanych niżej aspektów dotyczących badań aktywności FVIII metodą chromogenną.

Testy badające aktywność FVIII metodą chromogenną mogą być przeprowadzane z użyciem ludzkich lub bydlęcych białek krzepnięcia. Testy zawierające ludzkie czynniki krzepnięcia reagują z emicizumabem i mogą przeszacowywać kliniczne działanie hemostatyczne emicizumabu. Natomiast testy zawierające bydlęce czynniki krzepnięcia są niewrażliwe na emicizumab (brak aktywności w pomiarze) i mogą być stosowane w celu monitorowania aktywności FVIII, zarówno endogennego, jak i podawanego w infuzji lub w celu oznaczania inhibitorów anty-FVIII.

Emicizumab zachowuje aktywność w obecności inhibitorów skierowanych przeciwko FVIII i dlatego będzie odpowiedzialny za fałszywie ujemne wyniki krzepnięciowego testu Bethesda oceniającego funkcjonalne zahamowanie FVIII. Można natomiast używać chromogennego testu Bethesda wykorzystującego metodę chromogenną w oparciu o FVIII pochodzenia bydlęcego, który jest niewrażliwy na działanie emicizumabu.

Te dwa markery farmakodynamiczne nie odzwierciedlają prawdziwego hemostatycznego działania emicizumabu in vivo (aPTT jest nadmiernie skrócony, a oceniona aktywność FVIII może być przeszacowana), jednak względnie wskazują na prokoagulacyjne działanie emicizumabu.

Podsumowując, u pacjentów 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 pacjentów z epizodami krwawień, co potencjalnie może skutkować wystąpieniem poważnych lub zagrażających życiu krwawień.

Badania laboratoryjne podlegające oraz niepodlegające wpływowi emicizumabu zostały przedstawione w poniższej tabeli. Z uwagi na długi okres półtrwania emicizumabu ten wpływ na badania krzepnięcia może utrzymywać się do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

**Tabela 31. Wyniki badań krzepnięcia podlegające i niepodlegające wpływowi emicizumabu [ChPL Hemlibra]**

Badania, których wynik podlega wpływowi emicizumabu	Badania, których wynik nie podlega wpływowi emicizumabu
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT)</li> <li>• Test Bethesda (krzepnięciowy) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII</li> <li>• Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o aPTT metodą jednostopniową</li> <li>• Oporność na aktywowane białko C w oparciu o aPTT (APC-R)</li> <li>• Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test Bethesda (metodą chromogenną, z białkami bydłęcymi) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII</li> <li>• Czas trombinowy (TT)</li> <li>• Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o czas protrombinowy (PT) metodą jednostopniową</li> <li>• Oznaczanie pojedynczego czynnika innego niż FVIII metodą chromogenną</li> <li>• Badania immunologiczne (np. ELISA, metody turbidymetryczne)</li> <li>• Badania genetyczne czynników krzepnięcia (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin 20210)</li> </ul>

#### Populacja pediatryczna

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

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono odpowiednich lub dobrze kontrolowanych badań interakcji z emicizumabem.

Doświadczenie kliniczne wskazuje na występowanie interakcji lekowych pomiędzy emicizumabem a aPCC.

Doświadczenia przedkliniczne sugerują prawdopodobieństwo wystąpienia nadmiernej krzepliwości przy stosowaniu rFVIIa lub FVIII jednocześnie z emicizumabem. Emicizumab zwiększa zdolności prokoagulacyjne osocza, dlatego dawka FVIIa lub FVIII wymagana do uzyskania hemostazy może być mniejsza niż w sytuacji, gdy nie stosuje się profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra.

W przypadku wystąpienia powikłania zakrzepowego, w zależności od wskazań klinicznych, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie podawania FVIIa lub FVIII i przerwać profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra. Dalsze postępowanie powinno być dostosowane do indywidualnego stanu klinicznego poszczególnych pacjentów.

- Decyzja o modyfikacji leczenia powinna uwzględniać okres półtrwania leków; należy mieć na uwadze, że przerwanie stosowania emicizumabu może nie mieć natychmiastowego skutku klinicznego.
- Monitorowanie czynnika VIII metodą chromogenną może być pomocne przy stosowaniu czynników krzepnięcia, można również rozważyć testy w kierunku zakrzepicy.

Doświadczenia dotyczące jednoczesnego podawania leków przeciwfibrinolitycznych z aPCC lub rFVIIa u pacjentów otrzymujących profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra jest ograniczone. Jednakże należy rozważyć możliwość wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, gdy ogólnoustrojowe leki przeciwfibrinolityczne są stosowane w skojarzeniu z aPCC lub rFVIIa u pacjentów otrzymujących emicizumab.

## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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.

### Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych ze stosowaniem emicizumabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na reprodukcję u zwierząt z użyciem produktu leczniczego Hemlibra. 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 (DIC).

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. L-Arginina, L-Histydyna, kwas L-asparaginowy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań).

## **Przedawkowanie**

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu leczniczego Hemlibra jest ograniczone.

### Objawy

Przypadkowe przedawkowanie może skutkować nadmierną krzepliwością.

### Postępowanie

Pacjenci, u których doszło do przypadkowego przedawkowania powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i być ściśle monitorowani.

## **Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Hemlibra został określony na podstawie danych z badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. Najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra były mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej (CST) i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu leczniczego Hemlibra były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,4%), ból stawów (14,2%) i ból głowy (14,0%).

Łącznie w badaniach klinicznych trzech pacjentów (0,7%), otrzymujących profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra wycofało się z leczenia z powodu działań niepożądanych, którymi były TMA, martwica skóry z współistniejącym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych oraz ból głowy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zestawienie niżej wymienionych działań niepożądanych opiera się na danych z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu oraz zbiorczych danych z pięciu badań klinicznych III fazy (badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 i BO39182 – HAVEN 4], badanie z udziałem osób ze wszystkich grup wiekowych [BO41423 – HAVEN 6] i badanie pediatryczne [BH29992 – HAVEN 2]), w których łącznie 444 pacjentów z hemofilią A otrzymało przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego Hemlibra w ramach rutynowej profilaktyki. Trzystu siedmiu (69,1%) uczestników badań klinicznych było osobami dorosłymi (w tej grupie były dwie kobiety), 61 (13,7%) nastolatkami ( $\geq 12$  do  $< 18$  lat), 71 (16,0%) dziećmi ( $\geq 2$  do  $< 12$  lat) oraz pięcioro (1,1%) niemowlętami i małymi dziećmi (1 miesiąc do  $< 2$  lat). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie we wszystkich badaniach wyniosła 32 tygodnie (zakres: 0,1 do 94,3 tygodnia).

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych fazy III oraz obserwacji po wprowadzeniu do obrotu zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDR. Odpowiednie kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały oparte na następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 32. Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych badań klinicznych HAVEN oraz obserwacji po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Hemlibra (ChPL Hemlibra)**

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

\* Zaburzenia naczyń są drugorzędym SOC w przypadku zakrzepicy zatoki jamistej.

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

Opis wybranych działań niepożądanych*Mikroangiopatia zakrzepowa*

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, w trakcie leczenia emicizumabem zdarzenia TMA były zgłaszane u mniej niż 1% pacjentów (3/444) oraz u 9,7% pacjentów (3/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC. Wszystkie 3 zdarzenia TMA wystąpiły, gdy podczas leczenia pacjentom podano przeciętnie skumulowana ilość  $> 100$  j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej. Pacjenci mieli małopłytkowość, mikroangiopatyczną niedokrwiłość hemolityczną i ostre uszkodzenie nerek, bez dużego niedoboru aktywności ADAMTS13. Jeden pacjent wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra po ustąpieniu TMA, nie obserwowano nawrotu TMA.

*Zdarzenia zakrzepowe*

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, ciężkie zdarzenia zakrzepowe były zgłaszane u mniej niż 1% pacjentów (2/444) oraz u 6,5% pacjentów (2/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC w trakcie leczenia emicizumabem. Oba ciężkie zdarzenia zakrzepowe wystąpiły, gdy podczas leczenia pacjentom podano przeciętnie skumulowaną ilość aPCC  $> 100$  j./kg mc./dobę przez 24 godziny lub więcej. Jeden pacjent wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra po ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. Nie obserwowano nawrotu zdarzenia zakrzepowego.



### Charakterystyka interakcji między emicizumabem a leczeniem aPCC w głównych badaniach klinicznych

Odnotowano 82 przypadki zastosowania aPCC\* u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra, z których osiem (10%) polegało na podaniu średniej skumulowanej ilości > 100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej; dwa z ośmiu przypadków wiązały się z wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych, a trzy z ośmiu przypadków – z wystąpieniem TMA. TMA lub zdarzenia zakrzepowe nie były związane z żadnym z pozostałych przypadków zastosowania aPCC. Spośród wszystkich przypadków leczenia aPCC 68% stanowiły przypadki podania tylko jednej infuzji dawki < 100 j./kg mc.

**Tabela 33. Charakterystyka leczenia aPCC\* w zbiorczych badaniach klinicznych III fazy (ChPL Hemlibra)**

Czas trwania leczenia aPCC	Średnia skumulowana ilość aPCC w ciągu 24 godzin (j./kg mc./dobę)		
	<50	50-100	>100
<24 godziny	9	47	13
24-28 godzin	0	3	1 <sup>b</sup>
>48 godzin	1	1	7 <sup>a,a,a,b</sup>

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

<sup>a</sup> Mikroangiopatia zakrzepowa.

<sup>b</sup> Zdarzenie zakrzepowe.

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) były bardzo często zgłaszane (19,4%) zbiorczo w badaniach klinicznych III fazy. Wszystkie ISR obserwowane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra były zgłaszane jako nieciężkie i miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego, a 94,9% ustąpiła bez leczenia. Najczęściej zgłaszanymi objawami ISR był rumień w miejscu wstrzyknięcia (10,6%), ból w miejscu wstrzyknięcia (4,1%) i świąd w miejscu wstrzyknięcia (2,9%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (2,7%).

### Immunogenność

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

### Dzieci i młodzież

Badana populacja dzieci i młodzieży obejmuje łącznie 137 pacjentów, z których 5 (3,6%) było niemowlętami i małymi dziećmi (w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 2 lat), 71 (51,8%) stanowiły dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat), a 61 (44,5%) stanowiła młodzież (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat).

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Hemlibra przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URPL odnaleziono aktualizację notatki bezpieczeństwa dot. potencjalnego ryzyka zanieczyszczenia próbek przez lek emicizumab (Hemlibra) w automatycznym analizatorze Symex do badania krzepliwości krwi. Firma Sysmex potwierdziła potencjalne ryzyko krzyżowej kontaminacji próbek lekiem emicizumab i oceniła wpływ tego zanieczyszczenia na badania koagulologiczne wykonywane w automatycznych analizatorach krzepliwości

krwi firmy Sysmex. Hemofilia jest klasyfikowana według klinicznej oceny stopnia ciężkości jako łagodna, umiarkowana lub ciężka na podstawie procentowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII u pacjenta. Istnieje możliwość podjęcia błędnych decyzji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z hemofilią wskutek krzyżowej kontaminacji próbek używanych do ilościowego oznaczania czynnika krzepnięcia VIII oraz do badania aktywności czynnika krzepnięcia VIII metodą chromogenną (wyłącznie na podstawie ludzkiego czynnika krzepnięcia). Kontaminacja lekiem emicizumab może zwiększyć poziom procentowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII i może prowadzić do zmiany klinicznej oceny stopnia ciężkości choroby z ciężkiego na umiarkowany. Istnieje również ryzyko odchylenia danych w analizie oznaczenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz aktywności białka C ogółem (ProC global) w osoczu z niedoborem czynnika V po oznaczeniu próbki, która zawiera lek emicizumab. Czasy krzepnięcia w tych testach mogą być skrócone, ale uważa się, że nie ma to istotnego znaczenia klinicznego. Problem ten nie wpływa na analizę innych testów lub jego znaczenie kliniczne jest znikome.<sup>11</sup>

Ponadto na stronie URPL odnaleziono komunikat z dnia 18.08.2023 r. dotyczący możliwego potencjalnego braku ulotki dla pacjenta w opakowaniach produktu leczniczego Hemlibra. W komunikacie zawarto informację, iż Firma Roche nie może w pełni wykluczyć, że opakowania produktu leczniczego Hemlibra mogły być dystrybuowane na rynku EOG bez ulotek. Opisana sytuacja może mieć potencjalny wpływ na wszystkie serie leków wyprodukowanych pomiędzy 15 listopada 2021 r., a 24 kwietnia 2023 r. W dokumencie wskazano, że opisane zdarzenie nie ma wpływu na jakość produktu leczniczego. Dodatkowo poinformowano, iż przed wydaniem ww. produktu leczniczego fachowy personel medyczny powinien zweryfikować zawartość opakowania leku. W przypadku braku ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania, fachowy personel medyczny powinien skorzystać z wersji elektronicznej ulotki dla pacjenta dostępnej na stronie Podmiotu Odpowiedzialnego i właściwie przekazać ulotkę pacjentom. Ponadto osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie przypadki brakujących ulotek dla pacjenta w opakowaniach za pośrednictwem wskazanego w komunikacie punktu kontaktowego firmy.<sup>12</sup> Komunikat o jednakowej treści opublikowany został również na stronie EMA dnia 17.08.2023 r.<sup>13</sup>

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Jako ważne zidentyfikowane ryzyka wymieniono związane z emicizumabem i aPCC zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i mikroangiopatię zakrzepową. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się: zagrażające życiu krwawienie z powodu błędnej interpretacji standardowych badań krzepnięcia, których wyniki są niewiarygodne u pacjentów leczonych emicizumabem; reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne i ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości; zdarzenia zakrzepowo-zatorowe niezwiązane z jednoczesnym stosowaniem aPCC. W ramach uzupełnienia w dokumencie wskazano na brakujące informacje na temat stosowania emicizumabu u noworodków i niemowląt.<sup>14</sup> Należy podkreślić, że wskazane powyżej zagrożenia dotyczą stosowania produktu leczniczego Hemlibra w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Na stronie EMA odnaleziono również raport Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) z kwietnia 2018 roku, w którym z uwagi na publiczne oświadczenie dot. 5 zgonów u leczonych emicizumabem pacjentów zobowiązano podmiot odpowiedzialny produktu leczniczego Hemlibra do przedłożenia w kontekście kolejnego PSUR informacji uzupełniające z odpowiedziami na listę zadanych pytań.<sup>15</sup>

## VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase<sup>16</sup>, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Hemlibra od czasu wprowadzenia leku na rynek to 3 630.

<sup>11</sup> <https://www.urpl.gov.pl/pl/aktualizacja-notatki-bezpiecze%C5%84stwa-sysmex-20-002-b-ous-firmy-siemens-healthcare-diagnostics> [dostęp: 22.11.2023 r.]

<sup>12</sup> <https://urpl.gov.pl/pl/hemlibra-emicizumab-150-mgml-roztw%C3%B3r-do-wstrzykiwa%C5%84-mo%C5%BCliwy-potencjalny-brak-ulotki-dla-pacjenta-w> [dostęp: 22.11.2023 r.]

<sup>13</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/potential-missing-package-leaflet-folding-boxes-roactemra-tocilizumab-hemlibra-emicizumab-herceptin> [dostęp: 22.11.2023 r.]

<sup>14</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) [dostęp: 22.11.2023 r.]

<sup>15</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf) [dostęp: 22.11.2023 r.]

<sup>16</sup> <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 22.11.2023 r.]

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia naczyniowe (w tym krwotok - 960, krwiak - 61, zakrzepica - 17); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym brak działań niepożądanych - 204, ból w miejscu wstrzyknięcia - 106, ból - 94); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym użycie poza wskazaniem - 162, upadek – 123, kontuzja – 94) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (w tym wylew krwi do stawu – 196, ból stawów – 169, krwotok mięśniowy – 76).

### **ADRReports**

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących emicizumab odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

**Tabela 34. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance**

<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Liczba przypadków</b>
Zaburzenia naczyniowe	477
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	404
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	386
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	325
Zaburzenia żołądka i jelit	189
Zaburzenia układu nerwowego	186
Badania diagnostyczne	154
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	140
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	81
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	80
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	60
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	45
Zaburzenia serca	41
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	36
Zaburzenia psychiczne	36
Procedury medyczne i chirurgiczne	28
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	24
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	21
Zaburzenia w obrębie oka	16
Zaburzenia układu immunologicznego	14
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12
Kwestie związane z produktem	9
Zaburzenia ucha i błędnika	6
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	5
Uwarunkowania społeczne	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia endokrynologiczne	2

Z danych na dzień 22.11.2023<sup>17</sup> r. wśród chorych stosujących emicizumab (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami naczyniowymi – 477; zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej – 404; urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach - 386 oraz zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 325.

<sup>17</sup> Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for HEMLIBRA (up to 19/11/2023) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 22.11.2023 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

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

Proponowane kryteria włączenia do programu lekowego są próbą wyodrębnienia populacji pacjentów z ciężką hemofilią A, którzy nie są leczeni optymalnie profilaktyką czynnika FVIII lub u których takie leczenie jest utrudnione oraz leczenie te cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby), co m.in. skutkuje obniżoną jakością życia.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki otwartego, randomizowanego badania III fazy Haven 3 z udziałem 152 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku  $\geq 12$  lat i  $> 40$  kg) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów FVIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII. Pacjenci otrzymywali podskórnie produkt leczniczy Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie albo w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (grupy A i D) albo w dawce 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (grupa B) lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa C). Ponadto w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emicizumabu w ramach profilaktyki w populacji pediatrycznej przedstawiono wyniki z badań HAVEN 7, McCary 2020 oraz Escobar 2023 (w AWA uwzględniono główne badania rejestracyjne oraz badania, do których włączono populację pediatryczną).

W ramach badania Haven 3 wykazano istotną statystycznie i klinicznie wyższość emicizumabu dla porównania grup A vs C oraz grup B vs C w odniesieniu do odsetka leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów.

W analizie wewnątrzsobniczej w badaniu klinicznym HAVEN 3 profilaktyka produktem leczniczym Hemlibra spowodowała statystycznie i klinicznie istotną redukcję częstości krwawień w odniesieniu do leczonych krwawień w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami czynnika VIII, udokumentowaną w badaniu nieinterwencyjnym poprzedzającym włączenie do tego badania (grupa D).

Dla punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pacjentów odnotowano wyniki istotne klinicznie, istotne statystycznie oraz nieistotne statystycznie, w zależności od poszczególnych porównań.

W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki jak i w grupie kontrolnej dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI. W badaniu odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B, 19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D. Jeden uczestnik z grupy B przerwał leczenie z powodu kilku zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które badacz uznał za związane ze stosowaniem emicizumabu.

W badaniu HAVEN 7 krwawienia raportowano u 31 (57,4%) chorych, a łączna liczba krwawień wyniosła 77. Z kolei łączna liczba krwawień leczonych wyniosła 14, przy czym krwawienia te wystąpiły u 12 (22,2%) chorych. Wskaźnik ABR dla krwawień leczonych wyniósł 0,4 (95% CI: 0,23; 0,65). Wskaźnik ABR dla wszystkich krwawień oraz wskaźnik AJBR dla krwawień leczonych wyniósł kolejno 1,9 (95% CI: 1,35; 2,68) oraz 0,1 (95% CI: 0,01; 0,22). Brak krwawień leczonych raportowano u ok. 78% chorych w badaniu.

W badaniu Escobar 2023 średni roczny wskaźnik wszystkich krwawień wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,25 (SD=0,69) vs 0,20 (SD=0,72);  $p=0,4456$ . Z kolei średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,23 (SD=0,68) vs 0,18 (SD=0,71);  $p=0,5173$ . Natomiast średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,18 (SD=0,60) vs 0,18 (SD=0,71);  $p=0,9630$ .

W badaniu McCary 2020 u chorych z hemofilią A bez inhibitora średni wskaźnik ABR dla krwawień leczonych przed zastosowaniem EMI wyniósł 1,6 (95% CI: 0,9; 2,4), a po zastosowaniu EMI uległ redukcji do wartości 0,4 (95% CI: 0,2; 0,6), przy czym zmiana ta była istotna statystycznie. Z kolei wskaźnik ABR wyrażony w postaci mediany wyniósł 0 przed rozpoczęciem leczenia EMI i utrzymał się przy tej wartości po leczeniu EMI. Również w przypadku pozostałych kategorii krwawień tj. wszystkich krwawień, krwawień pourazowych oraz krwawień stawowych obserwowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień. Redukcja była istotna statystycznie w przypadku wszystkich krwawień i krwawień do stawów. Odsetek chorych bez krwawień w czasie pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia EMI względem 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia EMI wzrósł od wartości 59% do 89%, zmiana istotna statystycznie. Autorzy badania wyodrębnili również wyniki dla najmłodszych chorych w wieku od 0 do  $<2$  r.ż., od 2 do  $<6$  r.ż. oraz od 6 do  $<12$  r.ż. Wyniki uzyskiwane w populacji pediatrycznej określono jako zbliżone do populacji całkowitej.

Ogółem w badaniu HAVEN 3 odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u pojedynczych chorych: 1 (2,8%) chorego w grupie A, 3 (8,6%) chorych w grupie B, 1 (5,6%) chorego w grupie C i 8 (12,7%) chorych w grupie D, ale różnice między grupami A vs C i B vs C nie były istotne statystycznie. U żadnego z chorych nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W analizie śródkresowej badania HAVEN 7 nie raportowano zgonów oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania, modyfikacji lub przerwania leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano u około 15% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane związane z emicizumabem u około 17% chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 92,6% chorych.

Zgodnie z ChPL Hemlibra najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu leczniczego Hemlibra (niezależnie od wskazania) były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,4%), ból stawów (14,2%) i ból głowy (14,0%).

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań obejmujących populację wnioskowaną, co stanowi istotne ograniczenie analizy (należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody). W konsekwencji ocenianą interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne”). Wskazane powyżej ograniczenia uniemożliwiają określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) we wnioskowanej populacji. Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, iż nie wykazano efektywności medycznej emicizumabu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach programu lekowego B.15 we wnioskowanej populacji pacjentów.

Biorąc pod uwagę charakterystykę produktu leczniczego Hemlibra oraz populacji docelowej, warto wskazać za ankietowanymi ekspertami klinicznymi, że leczenie emicizumabem cechuje w porównaniu do profilaktyki czynnikiem VIII: inna droga podania leku (podanie podskórne vs podanie dożylnie); schemat dawkowania o niższej częstotliwości podań oraz iż, zgodnie z wytycznymi klinicznymi jest to jedyna opcja terapeutyczna możliwa do stosowania u pacjentów z ciężką hemofilia A bez inhibitora, u których optymalna terapia czynnikami VIII nie skutkuje kontrolą choroby.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej leku Hemlibra (emicizumab, EMI) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach programu lekowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę ekonomiczną w postaci analizy konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis, CCA).

##### Porównywane interwencje

W ramach przeprowadzonej CCA porównano leczenie profilaktyczne za pomocą emicizumabu (EMI) z brakiem profilaktyki krwawień.

##### Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W związku z brakiem kosztów po stronie pacjenta perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

##### Model

Wnioskodawca przedłożył model skonstruowany w programie Microsoft Office Excel, [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy przedstawiono w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

##### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty bezpośrednio medyczne:

- koszty EMI;
- koszty diagnostyki i monitorowania chorych;
- koszty podania i przepisania leków.

Koszty jednostkowe emicizumabu określono na podstawie ceny zaproponowanej przez Wnioskodawcę. Dawkę EMI przyjęto za ChPL Hemlibra [REDACTED]

[REDACTED] Pozostałe koszty przyjęto na podstawie odpowiednich danych NFZ.

### Użyteczności stanów zdrowia

W związku z uwzględnieniem w ramach wyników zdrowotnych rocznego wskaźnika krwawień, nie brano pod uwagę wyników zdrowotnych związanych z jakością życia chorych.

### Dyskontowanie

W analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej EMI vs brak profilaktyki krwawień – perspektywa NFZ

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

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Nie przeprowadzono analizy progowej. Wnioskodawca wskazuje, iż okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą z uwagi na brak istnienia innej technologii medycznej refundowanej w danym wskazaniu. W przypadku gdy nie ma takiej technologii, wówczas art. 13 ust. 3 nie będzie miał zastosowania.

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości EMI nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. najlepszą możliwą, jednak nieoptymalną, terapię za pomocą rekombinowanego czynnika VIII – szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszej AWA) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy [REDACTED], nie można na ich podstawie wykonać kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Interwencję określono zgodnie z ChPL Hemlibra.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono brakiem wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tożsamą z perspektywą wspólną - płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Zasadność wyboru CCA oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Biorąc pod uwagę, iż wyniki zdrowotne i koszty różniące leczenia EMI będą ujawniać się w ciągu całego życia chorego należało przyjąć dożywotni horyzont czasowy. Jednak warto mieć na uwadze ograniczenia związane z dostępnymi danymi klinicznymi.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach CCA, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Ze względu na przyjętą technikę analityczną i wybór uwzględnionych wyników zdrowotnych Wnioskodawca nie przeprowadził wyszukiwania systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	jw.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Z uwagi na brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem analizę ekonomiczną ograniczono do analizy konsekwencji kosztów. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych.
- Analizę konsekwencji kosztów ograniczono do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych (roczny wskaźnik wszystkich krwawień). W związku z powyższym, w analizie nie brano pod uwagę jakości życia chorych mierzonej za pomocą EQ-5D bądź innych miar jakości życia. W związku z wybraną techniką analityczną zestawienia kosztów i konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia przeglądu systematycznego do jakości życia.



### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w następujących przypadkach:

- braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (ang. quality adjusted life years; lata życia skorygowane o jakość), LY (ang. life years, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;
- gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);
- zaistnienia innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej (brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem) wybór techniki analitycznej jest zasadny.

Wskazanych wyżej kosztów nie uwzględniono.

Biorąc pod uwagę, iż wyniki zdrowotne i koszty różniące leczenie EMI będą ujawniać się w ciągu całego życia chorego (m.in. występowanie krwawień do stawów, poważnych krwawień w młodym wieku rzutujących na rozwój, a także jakość życia dziecka) właściwszy byłby dożywotni horyzont czasowy analizy. Wnioskodawca nie rozważył przyjęcia dłuższego horyzontu czasowego analizy. Jednak warto mieć na uwadze ograniczenia związane z dostępnymi danymi klinicznymi.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Agencji przedstawiono źródła nieopublikowanych danych wykorzystanych w analizie.

W ramach analizy prawidłowo oszacowano koszt EMI. Określono koszt substancji czynnej, która zostanie podana pacjentom. W ramach analizy wrażliwości nie przedstawiono kosztów niewykorzystanej części substancji czynnej (wynikającej z różnic między podawaną pacjentowi dawką leku, a ilością substancji czynnej występującej w poszczególnych prezentacjach produktu leczniczego Hemlibra, tzw. *wastage*). Koszt niewykorzystanej części leku będzie ponoszony przez jednostki, w których pacjent będzie leczony.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano prac dotyczących omawianego problemu zdrowotnego.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej leku Hemlibra (emicizumab, EMI) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach programu lekowego.

Przeprowadzono analizę ekonomiczną w postaci analizy konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis, CCA), w której porównano leczenie profilaktyczne za pomocą emicizumabu (EMI) z brakiem profilaktyki krwawień.

[REDAKOWANE]

Nie przeprowadzono analizy progowej. Wnioskodawca wskazuje, iż okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą z uwagi na brak istnienia innej technologii medycznej refundowanej w danym wskazaniu. W przypadku gdy nie ma takiej technologii, wówczas art. 13 ust. 3 nie będzie miał zastosowania.

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości EMI nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. najlepszą możliwą, jednak nieoptymalną, terapię za pomocą rekombinowanego czynnika VIII – szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszej AWA) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy [REDAKOWANE], nie można na ich podstawie wykonać kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

Uwzględniając wyniki analizy klinicznej (brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem) wybór techniki analitycznej jest zasadny. Jednocześnie ograniczenia związane z dostępnymi danymi klinicznymi w ramach ocenianego problemu zdrowotnego oraz ograniczenia przeprowadzonej analizy ekonomicznej uniemożliwiają określenie efektywności kosztowej EMI we wnioskowanej populacji.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych emicizumabu (produkt leczniczy Hemlibra) w leczeniu populacji wnioskowanej, tj. u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII w ramach proponowanego programu lekowego.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy uwzględniający zakładany przez Wnioskodawcę termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii przypadający na styczeń 2024 roku.

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją emicizumabu (EMI) ze środków publicznych w ramach oddzielnej grupy limitowej. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

##### Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, którzy spełniają przynajmniej jedno z następujących kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego:

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

##### Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym EMI nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, uwzględniono koszty stosowania przez chorych czynników VIII.

##### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że terapia Hemlibrą będzie finansowana ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. W tym scenariuszu wnioskowana interwencja będzie zastępować terapie alternatywne, aż do osiągnięcia udziałów docelowych [REDACTED]

## Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki, przyjęto wartości skrajne (ang. *extreme value analysis*), które oceniały wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja docelowa

Wskazania określone we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego produktu leczniczego definiowane są przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem projektu programu lekowego.

Treść wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia uwzględnia włączenie nowego leku – emicizumab (Hemlibra) podawanego we wstrzyknięciu podskórnym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, którzy spełniają przynajmniej jedno z następujących kryteriów uzgodnionego programu lekowego:

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

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji ściśle określonej na podstawie przedłożonego wniosku, dlatego w celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano

#### Populacja chorych, u których wnioskowana technologia będzie zastosowana

Populację, w której EMI będzie stosowany oszacowano uwzględniając prognozowane udziały w rynku wnioskowanej technologii medycznej i komparatora osiągnane w określonej wielkości populacji docelowej w scenariuszu nowym.

Liczebność chorych leczonych EMI w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy przedstawioną w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Liczebność chorych, u których wnioskowana technologia będzie zastosowana w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy – analiza podstawowa**

## Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej, dlatego też założenia i dane wejściowe dla kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2 dotyczą również analizy wpływu na budżet.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono poniższe kategorie kosztów jednostkowych, które posłużyły Wnioskodawcy do kalkulacji rocznych wydatków w porównywanych scenariuszach:

- koszty leków;
- koszty podania i przepisania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania chorych;
- koszty czynników VIII.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)*	II rok (min-max)*
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	■	■

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z uwzględnieniem RSS (perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną) – analiza podstawowa

	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia bez uwzględnienia RSS (perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną) – analiza podstawowa

	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Komentarz analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	W analizie uwzględniono koszty stosowania czynników VIII [redacted], co uniemożliwiło weryfikację poprawności danych pod kątem zgodności ze stanem na dzień złożenia wniosku. Komentarz analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	[redacted] przy braku przedstawienia innych dowodów naukowych, w tym odniesienia się do danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii i leczenia alternatywnego, pozostaje niepewne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AWB Wnioskodawcy w ramach oszacowania kosztów komparatora („brak profilaktyki”) uwzględniono dodatkowo stosowanie profilaktyki czynnikami VIII. Z uwagi na powyższe, założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków nie są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej, gdzie komparatorem jest jedynie „brak profilaktyki” bez odniesienia się do danych klinicznych lub kosztowych dotyczących stosowania czynników VIII w populacji wnioskowanej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Hemlibra nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych NFZ pozyskanych przez analityków Agencji przedstawionych w rozdziale 3.3 niniejszej AWA nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się przyszła sprzedaż wnioskowanej technologii w przypadku objęcia jej refundacją.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	[Redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.1.2.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- „W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1”. (BIA Wnioskodawcy).

#### Komentarz analityków Agencji

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym stanowią chorzy poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, którzy spełniają kryteria włączenia uzgodnionego programu lekowego.

Analitycy Agencji dokonali weryfikacji oszacowań populacji docelowej, zgodnie z przedstawionymi w rozdziale 3.3. niniejszej AWA danymi NFZ, dotyczącymi liczby pacjentów z ciężką hemofilią A leczonych czynnikami VIII w ramach PL B.15. Zgodnie z danymi NFZ łączna liczba pacjentów w wieku  $\leq 2$  r.ż. z ciężką hemofilią A leczonych w programie w latach 2018-2022 wyniosła 25-41 chorych,

Dodatkowo, z uwagi na brak precyzyjnego określenia rodzaju i nasilenia występujących krwawień, które kwalifikowałyby pacjentów do leczenia emicizumabem w ramach uzgodnionego programu lekowego, istnieje niepewność co do kształtowania się i liczebności populacji docelowej w ramach horyzontu czasowego analizy.

Analitycy Agencji dokonali weryfikacji oszacowania rocznego kosztu czynników krzepnięcia VIII

Dla porównania uśredniony roczny koszt stosowania rekombinowanych czynników VIII na podstawie uzyskanych danych NFZ przedstawionych w rozdziale 3.3. niniejszej AWA z ostatnich dwóch lat (od 2021 roku wszyscy pacjenci leczeni w programie przeszli na leczenie rekombinowanymi FVIII) przy ustabilizowanej liczebności pacjentów leczonych w ramach PL B.15., wynosi rocznie na jednego pacjenta ok. 56-73 tys. PLN. Analitycy Agencji zgadzają się, że w ramach oszacowania kosztów komparatora należało przyjąć koszty terapii czynnikiem VIII. Jednakże przyjęty koszt terapii

Należy jednocześnie zauważyć, że przyjęty przez Wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy analizy jest niewystarczający do ustalenia równowagi na rynku, zwłaszcza w kontekście niskiego wieku pacjentów, którym podejmowane są próby założenia portów naczyniowych. Biorąc pod uwagę, że terapia profilaktyczna za pomocą produktu leczniczego Hemlibra będzie najprawdopodobniej trwać dłużej niż 2 lata, będzie następowało zjawisko kumulowania się pacjentów.

Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Hemlibra.

Przyjęty w AWB komparator nie jest spójny z technologią alternatywną w pozostałych analizach załączonych do wniosku.



### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem poszczególnych wariantów (od 1 do 8) z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w wariancie RSS i bez RSS w ramach 2-letniego horyzontu czasowego. W tabeli pogrubiono koszty mające największy wpływ na wynik AWB względem wariantu prawdopodobnego. Dokładny opis zmienności parametrów testowanych w analizie wrażliwości opisano w AWB Wnioskodawcy w rozdziale 3.

**Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla poszczególnych wariantów (perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną) z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości**



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych emicizumabu (produkt leczniczy Hemlibra) w leczeniu populacji wnioskowanej, tj. u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII w ramach proponowanego programu lekowego.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, którzy spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

[REDACTED]

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy uwzględniający zakładany przez Wnioskodawcę termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii przypadający na styczeń 2024 roku.

Wnioskowane jest objęcie refundacją emicizumabu (EMI) ze środków publicznych w ramach oddzielnej grupy limitowej. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: istniejący i nowy. Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym EMI nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, uwzględniono koszty stosowania przez chorych czynników VIII. W scenariuszu nowym założono, że terapia Hemlibrą będzie finansowana ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. W tym scenariuszu wnioskowana interwencja będzie zastępować terapie alternatywne, aż do osiągnięcia udziałów docelowych [REDACTED]

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Głównymi ograniczeniami AWB Wnioskodawcy zweryfikowanymi przez analityków Agencji jest niepewność co do oszacowania populacji docelowej (w szczególności subpopulacji pacjentów w wieku do 2 r.ż., z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A, kwalifikujących się do leczenia emicizumabem w ramach proponowanego programu lekowego) oraz przyjętych kosztów stosowania FVIII, biorąc pod uwagę dane NFZ uzyskane w toku prac analitycznych, a także przyjętego horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo w ramach ograniczeń mających wpływ na wyniki AWB należy mieć na uwadze komentarze analityków Agencji odnośnie wyboru komparatora (rozdział 3.6. niniejszej AWA), kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej (rozdział 3.1.2.2. niniejszej AWA) oraz proponowanej ceny wnioskowanego leku i instrumentu dzielenia ryzyka (rozdział 3.1.2.2. niniejszej AWA).

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał rozwiązania, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadających co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Hemlibra.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Dodatkowe kryteria włączenia/wyłączenia – przedstawione w raporcie nr OT.422.0.1.2023a Agencji

W załączonych do Zlecenia MZ wnioskach o włączenie populacji do nowej terapii w ramach programu MZ – dotyczy oceny produktu leczniczego Hemlibra w ramach modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII – wskazano możliwe dodatkowe kryteria włączenia/wyłączenia, których podsumowanie (dla populacji pediatrycznej) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Dodatkowe kryteria włączenia wskazane w załączonych do Zlecenia MZ (sprawa OT.422.0.1.2023a Agencji) wnioskach o włączenie populacji do nowej terapii w ramach programu**

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z niekorzystną farmakokinetyką dostępnego leczenia FVIII (bardzo krótki okres półtrwania) wymagający codziennego podawania koncentratu czynnika w celu uzyskania kryteriów spersonalizowanej profilaktyki.</li> <li>Wystąpienie objawów niepożądanych związanych leczeniem FVIII zmiany zakrzepowo-zatorowe; ciężkie reakcje alergiczne.</li> <li>Konieczność stosowania większej dawki koncentratu czynnika krzepnięcia VIII niż jest zabezpieczona w ramach programu „Zapobieganie...” celem utrzymania wyższych minimalnych poziomów czynnika VIII z uwagi na stosowanie leków przeciwkrzepliwych z powodu innych schorzeń.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Istotne powikłania leczenia.</li> <li>Nietolerancja leku (np. reakcje alergiczne).</li> <li>Nieskuteczność terapii. Brak efektów klinicznych terapii rozumiane jako wystąpienie co najmniej 3 krwawień samoistnych w ciągu roku i konieczność stosowania dodatkowych podań czynnika VIII pomimo zgodnego z zaleceniem, regularnego stosowania leku do profilaktyki.</li> <li>Brak współpracy z pacjentem rozumiany jako niestosowanie się pacjenta/opiekuna do zaleceń lekarskich.</li> </ul>

### Eksperci kliniczni

Pan prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) oraz Pani prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz (Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) nie zgłosili uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

Pani prof. dr hab. Maryna Krawczuk-Rybak (Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) zgłosiła następujące uwagi, w poniższych kwestiach:

- Określenie czasu leczenia w programie:  
„Kwalifikacja dzieci z ciężką postacią hemofilii A od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia jedynie do ukończenia 2 r.ż. budzi niepokój, gdyż nadal są to bardzo małe dzieci z trudnościami podklucia, dopiero uczące się chodzić, więc narażone na urazy.”
- Kryteria kontynuacji leczenia w programie:  
„Dzieciom, które rozpoczęłyby profilaktykę przed ukończeniem 1 r.ż. w mojej opinii powinno się zapewnić kontynuację leczenia.”
- W kwestii odpowiedzi na pytanie - Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii:  
Dodatkowo: „Dzieci do 6-7 r.ż. (a nie tylko do 2 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii (również obserwuje się duże problemy z wkłuciami)” oraz „dzieci niewspółpracujące, np. z autyzmem, niektórymi chorobami uwarunkowanymi genetycznie”.

W ramach odpowiedzi ekspertów ankietowanych przez Agencję podczas prac nad raportem OT.422.0.1.2023a zwrócono także uwagę, iż dodatkowo następujący pacjenci mogą skorzystać ze stosowania ocenianej technologii:

- „Dzieci z hemofilią z mutacją związaną z wysokim ryzykiem rozwoju inhibitora czynnika VIII.”
- „Pacjenci nietolerujący koncentratów osoczopochodnych i rekombinowanych czynnika VIII.”

### Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

- W ramach kryterium włączenia: „występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII” – warto rozważyć sprecyzowanie stopnia ciężkości krwawień i rodzaju krwawień, będących kryterium kwalifikacji do programu oraz ustalić sposób dokumentowania ww. krwawień (próba wyodrębnienia populacji o najcięższym profilu krwawień).

- W ramach uzgodnionego programu nie odniesiono się do kwestii zakończenia terapii emicizumabem w przypadku braku jego skuteczności lub nietolerancji na lek oraz nie odniesiono się do monitorowania skuteczności terapii. Warto rozważyć także kontrolę powstawania przeciwciał neutralizujących. W kwestii immunogenności w ChPL Hemlibra wskazano poniższe:

„Podczas badań klinicznych rzadko stwierdzano powstawanie neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, co prowadzi do utraty skuteczności. Pacjenci z klinicznymi objawami utraty skuteczności (np. zwiększenie częstości występowania przebijających zdarzeń krwotocznych) powinni być niezwłocznie poddani ocenie etiologicznej, a w przypadku podejrzenia neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi należy rozważyć inne możliwości leczenia..”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) w leczeniu pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 15.11.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Hemlibra, emicizumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (PHARMAC 2023 i HAS 2019), dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020 i ZIN 2020) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2019 r. Należy zauważyć, iż nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stricte wnioskowanej populacji pacjentów. Wyszukane dokumenty dotyczą szerszej populacji niż populacja wnioskowana.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2019 roku wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu leczniczego Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi oraz że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII. PHARMAC pozytywnie zaopiniował w 2023 roku wniosek o finansowanie emicizumabu.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo CADTH 2020 i ZIN 2020 zaleca się, aby koszty leczenia emicizumabem nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Niemiecki IQWIG wskazał w 2019 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, ostatecznie we wrześniu 2019 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w powyższym wskazaniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PHARMAC 2023	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b> Wniosek o dofinansowanie został zatwierdzony.</p> <p>Pierwsze zapotrzebowanie na lek dla pacjenta z ciężką hemofilią A z inhibitorami FVIII lub bez, musi być wystawione wyłącznie przez hematologa. Ponowna kwalifikacja do leczenia nie wymaga odnawiania, chyba że zostanie wskazane inaczej, dla pacjentów spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent ma ciężką wrodzoną hemofilią A z fenotypem ciężkiego krwawienia (aktywność endogennego czynnika VIII mniejsza lub równa 2%); oraz</li> <li>• emicizumab należy podawać w dawce nie większej niż 3 mg/kg tygodniowo przez 4 tygodnie, a następnie podawać w dawce odpowiadającej 1,5 mg/kg tygodniowo.</li> </ul>
CADTH 2020	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b> Kanadyjski Komitet ekspertów ds. produktów białek osocza CADTH (Canadian Plasma Protein Product Expert Committee, CPEC) zaleca, aby emicizumab był refundowany w leczeniu pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnik VIII) bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII) tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p><u>Kryteria włączenia:</u>            Pacjenci z ciężką hemofilią A (wewnętrzny poziom FVIII &lt; 1%), którzy są kandydatami do rutynowej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniom lub zmniejszenia częstości epizodów krwawień.</p> <p><u>Warunki przepisywania leku:</u>            Pacjenci muszą być pod opieką hematologa z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu hemofilii A.</p> <p><u>Warunki finansowe:</u>            Koszt emicizumabu dla płatnika publicznego nie powinien przekraczać kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego leczenia pacjentów najmniej kosztowną substytucją FVIII, która jest refundowana w leczeniu profilaktycznym pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów FVIII.</p>
ZIN 2020	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p>ZIN zaleca włączenie emicizumabu do pakietu podstawowego tylko wtedy, gdy koszty leczenia są co najwyżej równe kosztom profilaktyki czynnikiem VIII. Rekomendacja ZIN dot. stosowania emicizumabu (Hemlibra) w zapobiegawczym leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów.</p> <p>W rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów emicizumab jest co najmniej tak samo skuteczny jak obecna standardowa terapia FVIII bez wykazania wzrostu ilości działań niepożądanych. Podskórne podawanie emicizumabu (1x/tydzień, 1x/2 tyg. lub 1x/4 tyg.) jest wygodniejsze i może być korzystne dla pacjentów z historią problemów z dostępem żylnym lub którzy nie są w stanie prowadzić regularnej profilaktyki dożylną czynnikiem VIII (dowolnie 2-3 dni lub co 3-5 dni).</p> <p>Ponieważ nie wyrażono preferencji co do tego, czy emicizumab jest lepszy niż czynnik VIII we wspomnianym wskazaniu, nie przeprowadzono analizy opłacalności. Przeprowadzenie analizy opłacalności nie ma żadnej wartości dodanej, ponieważ nie ma różnicy w efekcie leczenia. ZIN uważa, że analiza wpływu na budżet jest wystarczająca do określenia różnicy w kosztach między tymi dwoma terapiami.</p> <p>Zaletą emicizumabu jest większa łatwość użycia niż obecnie stosowana standardowa opieka. Ponieważ dobrze funkcjonujące leczenie jest już dostępne dla tej populacji pacjentów, nie uzasadnia to dodatkowych kosztów, a tym samym zwiększenia całkowitego wpływu na budżet.</p>
HAS 2019	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji w profilaktyce zapobiegania epizodom krwawień u chorych na ciężką postać hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII &lt; 1%) bez inhibitorów czynnika VIII. Hemlibra może być stosowana we wszystkich przedziałach wiekowych.</p> <p><u>Zakres poprawy terapeutycznej:</u>            Niewieka poprawa terapeutyczna w leczeniu hemofilii A.</p> <p><u>Rola w ścieżce leczenia:</u>            Emicizumab (Hemlibra) jest leczeniem profilaktycznym pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką wrodzoną hemofilią A bez inhibitora. Stanowi alternatywę dla koncentratów czynnika VIII.</p> <p><u>Korzyści dla zdrowia publicznego:</u>            Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkość hemofilii A i jej niską częstość występowania (choroba rzadka),</li> <li>• potrzebę medyczną częściowo zaspokojoną przez koncentraty czynnika VIII,</li> <li>• zaspokojenie częściowej odpowiedzi na zidentyfikowaną potrzebę medyczną (oczekiwany dodatkowy wpływ na chorobowość i jakość życia w porównaniu z koncentratami czynnika VIII),</li> <li>• potencjalny wpływ na organizację opieki medycznej przy mniejszych nakładach związanych z podaniem leku,</li> </ul> <p>Komitet uważa, że faktyczne korzyści ze stosowania produktu Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi.</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana:</u>            Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne wykazujące istotną klinicznie skuteczność produktu Hemlibra w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w wieku powyżej 12 lat bez inhibitora w porównaniu z brakiem profilaktyki,</li> <li>• brak badań przeprowadzonych u dzieci z ciężką postacią hemofilii A w wieku poniżej 12 lat bez inhibitora, dla których profilaktyka jest leczeniem referencyjnym,</li> <li>• brak wykazania większej skuteczności niż profilaktyka czynnikiem VIII,</li> <li>• oczekiwaną istotną poprawę jakości życia dzięki zmniejszeniu obciążenia terapeutycznego profilaktyki w porównaniu z FVIII oraz w świetle częściowo zaspokojonej potrzeby medycznej,</li> </ul> <p>Komitet Przejrzystości uważa, że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII.</p>
IQWIG 2019	<p>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania:</p> <p><u>Wskazanie:</u>            Rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII.</p> <p><u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u></p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Preparaty osocza lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII stosowane jako rutynowa profilaktyka.</p> <p><u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u></p> <p>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p> <p>O dodatkowej korzyści ostatecznie decyduje G-BA.</p> <p>G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w powyższym wskazaniu<sup>18</sup>.</p>

**CADTH** - Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **PHARMAC** - The Pharmaceutical Management Agency; **ZIN** - Zorginstituut Nederland.

<sup>18</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05\\_AM-RL-XII\\_Emicizumab\\_D-426\\_Banz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05_AM-RL-XII_Emicizumab_D-426_Banz.pdf) [dostęp: 15.11.2023 r.]





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.10.2023 r., znak PLR.4500.1416.2023.10.WMO, PLR.4500.1417.2023.10.WMO, PLR.4500.1418.2023.10.WMO, PLR.4500.1419.2023.10.WMO (data wpłynięcia do AOTMiT 03.10.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756;
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442;
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534;
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763.

w ramach programu lekowego B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.

### Problem zdrowotny

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroby te występują głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.. Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <40% normy (lub ≥40%, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII) – łagodna.

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. rż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej).

### Powikłania:

1. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności.

2. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość chorych na ciężką hemofilię A lub B leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.

### Leczenie farmakologiczne:

1. Koncentraty osoczopochodnego lub rekombinowanego cz. VIII: wstrzyknięcia i.v.

- 1) długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia A → koncentrat cz. VIII (różne schematy dawkowania);
- 2) leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);
- 3) leczenie krwawień: hemofilia A → koncentrat cz. VIII. Leczenie rozpocznij jak najszybciej, a w razie krwawienia zagrażającego życiu (w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub przewodu pokarmowego) – przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki.

Podanie i.v. 1 IU liofilizowanego koncentratu cz. VIII/kg zwiększa aktywność cz. VIII w osoczu o ~2% normy. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie przeprowadź badanie w kierunku inhibitora cz. VIII. Koncentraty rekombinowanego cz. VIII o przedłużonym czasie działania nie są refundowane w Polsce.

2. Desmopresyna (Minirin): lek z wyboru w łagodnej hemofilii A. Po 3–5 dniach ciągłego leczenia następuje wyczerpanie rezerw tkankowych cz. VIII → rozważ podanie koncentratu cz. VIII.

3. Emicizumab (Hemlibra) – przeciwciało monoklonalne „zastępujące” cz. VIIIa w roli kofaktora; leczenie profilaktyczne w hemofilii A oraz w hemofilii A powikłanej inhibitorem cz. VIII.

4. Leki wspomagające: kwas traneksamowy (Exacyl) w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami, głównie z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych, miejscowe środki hemostatyczne.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę (brak profilaktyki krwawień) jest nieprawidłowy.

W opinii analityków Agencji Wnioskodawca nieprawidłowo dokonał wyboru komparatora. „Brak profilaktyki krwawień” nie można uznać za komparator u pacjentów z ciężką hemofilią A (u dzieci z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia), którzy obecnie w ramach programu lekowego B.15 mają dostęp do profilaktyki krwawień czynnikiem VIII. Natomiast dla pacjentów, u których występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe lub występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII, za komparator należy uznać najlepszą możliwą (jednak nieoptymalną) terapię za pomocą rekombinowanego czynnika VIII w postaci m.in.: leczenia profilaktycznego, leczenia epizodycznego i profilaktyki spersonalizowanej. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni także wskazują, iż we wnioskowanej populacji pacjentów stosowane są obecnie koncentraty czynnika VIII.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

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

Proponowane kryteria włączenia do programu lekowego są próbą wyodrębnienia populacji pacjentów z ciężką hemofilią A, którzy nie są leczeni optymalnie profilaktyką czynnika FVIII lub u których takie leczenie jest utrudnione oraz leczenie te cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby), co m.in. skutkuje obniżoną jakością życia.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki otwartego, randomizowanego badania III fazy Haven 3 z udziałem 152 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku  $\geq 12$  lat i  $> 40$  kg) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów FVIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII. Pacjenci otrzymywali podskórnie produkt leczniczy Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie albo w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (grupy A i D) albo w dawce 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (grupa B) lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa C). Ponadto w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emicizumabu w ramach profilaktyki w populacji pediatrycznej przedstawiono wyniki z badań HAVEN 7, McCary 2020 oraz Escobar 2023 (w AWA uwzględniono główne badania rejestracyjne oraz badania, do których włączono populację pediatryczną).

W ramach badania Haven 3 wykazano istotną statystycznie i klinicznie wyższość emicizumabu dla porównania grup A vs C oraz grup B vs C w odniesieniu do odsetka leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów.

W analizie wewnątrzsobniczej w badaniu klinicznym HAVEN 3 profilaktyka produktem leczniczym Hemlibra spowodowała statystycznie i klinicznie istotną redukcję częstości krwawień w odniesieniu do leczonych krwawień w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami czynnika VIII, udokumentowaną w badaniu nieinterwencyjnym poprzedzającym włączenie do tego badania (grupa D).

Dla punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pacjentów odnotowano wyniki istotne klinicznie, istotne statystycznie oraz nieistotne statystycznie, w zależności od poszczególnych porównań.

W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki jak i w grupie kontrolnej dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI. W badaniu odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B, 19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D. Jeden uczestnik z grupy B przerwał leczenie z powodu kilku zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które badacz uznał za związane ze stosowaniem emicizumabu.

W badaniu HAVEN 7 krwawienia raportowano u 31 (57,4%) chorych, a łączna liczba krwawień wyniosła 77. Z kolei łączna liczba krwawień leczonych wyniosła 14, przy czym krwawienia te wystąpiły u 12 (22,2%) chorych. Wskaźnik ABR dla krwawień leczonych wyniósł 0,4 (95% CI: 0,23; 0,65). Wskaźnik ABR dla wszystkich krwawień oraz wskaźnik AJBR dla krwawień leczonych wyniósł kolejno 1,9 (95% CI: 1,35; 2,68) oraz 0,1 (95% CI: 0,01; 0,22). Brak krwawień leczonych raportowano u ok. 78% chorych w badaniu.

W badaniu Escobar 2023 średni roczny wskaźnik wszystkich krwawień wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,25 (SD=0,69) vs 0,20 (SD=0,72);  $p=0,4456$ . Z kolei średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,23 (SD=0,68) vs 0,18 (SD=0,71);  $p=0,5173$ . Natomiast średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI 0,18 (SD=0,60) vs 0,18 (SD=0,71);  $p=0,9630$ .

W badaniu McCary 2020 u chorych z hemofilią A bez inhibitora średni wskaźnik ABR dla krwawień leczonych przed zastosowaniem EMI wyniósł 1,6 (95% CI: 0,9; 2,4), a po zastosowaniu EMI uległ redukcji do wartości 0,4 (95% CI: 0,2; 0,6), przy czym zmiana ta była istotna statystycznie. Z kolei wskaźnik ABR wyrażony w postaci mediany wyniósł 0 przed rozpoczęciem leczenia EMI i utrzymał się przy tej wartości po leczeniu EMI. Również w przypadku pozostałych kategorii krwawień tj. wszystkich krwawień, krwawień pourazowych oraz krwawień stawowych obserwowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień. Redukcja była istotna statystycznie w przypadku wszystkich krwawień i krwawień do stawów. Odsetek chorych bez krwawień w czasie pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia EMI względem 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia EMI wzrósł od wartości 59% do 89%, zmiana istotna statystycznie. Autorzy badania wyodrębnili również wyniki dla najmłodszych chorych w wieku od 0 do <2 r.ż., od 2 do <6 r.ż. oraz od 6 do <12 r.ż. Wyniki uzyskiwane w populacji pediatrycznej określono jako zbliżone do populacji całkowitej.

Ogółem w badaniu HAVEN 3 odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u pojedynczych chorych: 1 (2,8%) chorego w grupie A, 3 (8,6%) chorych w grupie B, 1 (5,6%) chorego w grupie C i 8 (12,7%) chorych w grupie D, ale różnice między grupami A vs C i B vs C nie były istotne statystycznie. U żadnego z chorych nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W analizie śródkresowej badania HAVEN 7 nie raportowano zgonów oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania, modyfikacji lub przerwania leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano u około 15% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane związane z emicizumabem u około 17% chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 92,6% chorych.

Zgodnie z ChPL Hemlibra najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu leczniczego Hemlibra (niezależnie od wskazania) były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,4%), ból stawów (14,2%) i ból głowy (14,0%).

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań obejmujących populację wnioskowaną, co stanowi istotne ograniczenie analizy (należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody). W konsekwencji ocenianą interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne”). Wskazane powyżej ograniczenia uniemożliwiają określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) we wnioskowanej populacji. Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, iż nie wykazano efektywności medycznej emicizumabu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach programu lekowego B.15 we wnioskowanej populacji pacjentów.

Biorąc pod uwagę charakterystykę produktu leczniczego Hemlibra oraz populacji docelowej, warto wskazać za ankietowanymi ekspertami klinicznymi, że leczenie emicizumabem cechuje w porównaniu do profilaktyki czynnikiem VIII: inna droga podania leku (podanie podskórne vs podanie dożylnie); schemat dawkowania o niższej częstotliwości podań oraz iż, zgodnie z wytycznymi klinicznymi jest to jedyna opcja terapeutyczna możliwa do stosowania u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora, u których optymalna terapia czynnikami VIII nie skutkuje kontrolą choroby.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej leku Hemlibra (emicizumab, EMI) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach programu lekowego.

Przeprowadzono analizę ekonomiczną w postaci analizy konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis, CCA), w której porównano leczenie profilaktyczne za pomocą emicizumabu (EMI) z brakiem profilaktyki krwawień.

Nie przeprowadzono analizy progowej. Wnioskodawca wskazuje, iż okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą z uwagi na brak istnienia innej technologii medycznej refundowanej w danym wskazaniu. W przypadku gdy nie ma takiej technologii, wówczas art. 13 ust. 3 nie będzie miał zastosowania.

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości EMI nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. najlepszą możliwą, jednak nieoptymalną, terapię za pomocą rekombinowanego czynnika VIII – szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszej AWA) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy [redacted], nie można na ich podstawie wykonać kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

Uwzględniając wyniki analizy klinicznej (brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem) wybór techniki analitycznej jest zasadny. Jednocześnie ograniczenia związane z dostępnymi danymi klinicznymi w ramach ocenianego problemu zdrowotnego oraz ograniczenia przeprowadzonej analizy ekonomicznej uniemożliwiają określenie efektywności kosztowej EMI we wnioskowanej populacji.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy jest oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych emicizumabu (produkt leczniczy Hemlibra) w leczeniu populacji wnioskowanej, tj. u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII w ramach proponowanego programu lekowego.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, którzy spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

[redacted]

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy uwzględniający zakładany przez Wnioskodawcę termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii przypadający na styczeń 2024 roku.

Wnioskowane jest objęcie refundacją emicizumabu (EMI) ze środków publicznych w ramach oddzielnej grupy limitowej. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: istniejący i nowy. Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym EMI nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, uwzględniono koszty stosowania przez chorych czynników VIII. W scenariuszu nowym założono, że terapia Hemlibrą będzie finansowana ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. W tym scenariuszu wnioskowana interwencja będzie zastępować terapie alternatywne, aż do osiągnięcia udziałów docelowych [redacted]

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Głównymi ograniczeniami AWB Wnioskodawcy zweryfikowanymi przez analityków Agencji jest niepewność co do oszacowania populacji docelowej (w szczególności subpopulacji pacjentów w wieku do 2 r.ż., z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A, kwalifikujących się do leczenia emicizumabem w ramach proponowanego programu lekowego) oraz przyjętych kosztów stosowania FVIII, biorąc pod uwagę dane NFZ uzyskane w toku prac analitycznych, a także przyjętego horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo w ramach ograniczeń mających wpływ na wyniki AWB należy mieć na uwadze komentarze analityków Agencji odnośnie wyboru komparatora (rozdział 3.6. niniejszej AWA), kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej (rozdział 3.1.2.2. niniejszej AWA) oraz proponowanej ceny wnioskowanego leku i instrumentu dzielenia ryzyka (rozdział 3.1.2.2. niniejszej AWA).

### Uwagi do zapisów programu lekowego

W załączonych do Zlecenia MZ wnioskach o włączenie populacji do nowej terapii w ramach programu MZ – dotyczy oceny produktu leczniczego Hemlibra w ramach modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII – wskazano możliwe dodatkowe kryteria włączenia/wyłączenia, których podsumowanie (dla populacji pediatrycznej).

Pan prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) oraz Pani prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz (Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) nie zgłosili uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

Pani prof. dr hab. Maryna Krawczuk-Rybak (Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) zgłosiła następujące uwagi, w poniższych kwestiach:

- Określenie czasu leczenia w programie:  
„Kwalifikacja dzieci z ciężką postacią hemofilii A od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia jedynie do ukończenia 2 r.ż. budzi niepokój, gdyż nadal są to bardzo małe dzieci z trudnościami podklucia, dopiero uczące się chodzić, więc narażone na urazy.”
- Kryteria kontynuacji leczenia w programie:  
„Dzieciom, które rozpoczęłyby profilaktykę przed ukończeniem 1 r.ż. w mojej opinii powinno się zapewnić kontynuację leczenia.”
- W kwestii odpowiedzi na pytanie - Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii:  
Dodatkowo: „Dzieci do 6-7 r.ż. (a nie tylko do 2 r.ż.) z ciężką postacią hemofilii (również obserwuje się duże problemy z wkłuciami)” oraz „dzieci niewspółpracujące, np. z autyzmem, niektórymi chorobami uwarunkowanymi genetycznie”.

W ramach odpowiedzi ekspertów ankietowanych przez Agencję podczas prac nad raportem OT.422.0.1.2023a zwrócono także uwagę, iż dodatkowo następujący pacjenci mogą skorzystać ze stosowania ocenianej technologii:

- „Dzieci z hemofilią z mutacją związaną z wysokim ryzykiem rozwoju inhibitora czynnika VIII.”
- „Pacjenci nietolerujący koncentratów osoczopochodnych i rekombinowanych czynnika VIII.”

### Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

- W ramach kryterium włączenia: „występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII” – warto rozważyć sprecyzowanie stopnia ciężkości krwawień i rodzaju krwawień, będących kryterium kwalifikacji do programu oraz ustalić sposób dokumentowania ww. krwawień (próba wyodrębnienia populacji o najcięższym profilu krwawień).
- W ramach uzgodnionego programu nie odniesiono się do kwestii zakończenia terapii emicizumabem w przypadku braku jego skuteczności lub nietolerancji na lek oraz nie odniesiono się do monitorowania skuteczności terapii. Warto rozważyć także kontrolę powstawania przeciwciał neutralizujących. W kwestii immunogenności w ChPL Hemlibra wskazano poniższe:  
„Podczas badań klinicznych rzadko stwierdzano powstawanie neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, co prowadzi do utraty

skuteczności. Pacjenci z klinicznymi objawami utraty skuteczności (np. zwiększenie częstości występowania przebijających zdarzeń krwotocznych) powinni być niezwłocznie poddani ocenie etiologicznej, a w przypadku podejrzenia neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi należy rozważyć inne możliwości leczenia.,,

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (PHARMAC 2023 i HAS 2019), dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020 i ZIN 2020) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2019 r. Należy zauważyć, iż nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stricte wnioskowanej populacji pacjentów. Wyszukane dokumenty dotyczą szerszej populacji niż populacja wnioskowana.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2019 roku wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu leczniczego Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi oraz że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII. PHARMAC pozytywnie zaopiniował w 2023 roku wniosek o finansowanie emicizumabu.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo CADTH 2020 i ZIN 2020 zaleca się, aby koszty leczenia emicizumabem nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Niemiecki IQWiG wskazał w 2019 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, ostatecznie we wrześniu 2019 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w powyższym wskazaniu.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Nie uzasadniono wyboru komparatora. W analizie klinicznej wybór komparatorów należy dokonać w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz aktualną praktykę kliniczną z uwzględnieniem technologii medycznych obecnie finansowanych ze środków publicznych.</p> <p>Dodatkowo Agencja informuje, iż w jej opinii Wnioskodawca nieprawidłowo dokonał wyboru komparatora. „Brak profilaktyki krwawień” nie można uznać za komparator u pacjentów z ciężką hemofilią A (u dzieci z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia), którzy obecnie w ramach programu lekowego B.15 mają dostęp do profilaktyki krwawień czynnikiem VIII. Natomiast dla pacjentów, u których występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe lub występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII, za komparator należy uznać najlepszą możliwą (jednak nieoptymalną) terapię za pomocą rekombinowanego czynnika VIII w postaci m.in.: leczenia profilaktycznego, leczenia epizodycznego i profilaktyki spersonalizowanej.</p>	NIE	Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera: 1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii; 2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W świetle uwag dotyczących błędnie wskazanego komparatora, nie przedstawiono obliczeń związanych z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy.</p>	NIE	<p>Komentarz przedstawiono w rozdziale 5.2.2. „Wyniki analizy progowej”</p> <p>Wnioskodawcy wskazuje, iż <i>okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą z uwagi na brak istnienia innej technologii medycznej refundowanej w danym wskazaniu. W przypadku gdy nie ma takiej technologii, wówczas art. 13 ust. 3 nie będzie miał zastosowania.</i></p>



## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- ab. konf. Mahlangu 2023** Mahlangu J., Jiménez-Yuste V., Ventriglia G., et al., LONG-TERM OUTCOMES WITH EMICIZUMAB PROPHYLAXIS FOR SEVERE HAEMOPHILIA A WITHOUT FVIII INHIBITORS: EFFICACY AND SAFETY ANALYSES FROM HAVEN 3&4, Haemophilia. 2023;29(Suppl. 1):95-96.
- ab. konf. Pipe 2022** Pipe Steven W., Collins P, Dhalluin C, 187 Emicizumab Prophylaxis for the Treatment of Infants with Severe Hemophilia A without Factor VIII Inhibitors: Results from the Interim Analysis of the HAVEN 7 Study.
- Callaghan 2021** Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021 Apr 22;137(16):2231-2242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512413/> [dostęp: 22.11.2023 r.]
- EMA 2019** EMA, Assessment report Hemlibra. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002, 2019, 1-180. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [dostęp: 22.11.2023 r.]
- Escobar 2023** Escobar M, Bullano M, Mokdad AG, et al. A real-world evidence analysis of the impact of switching from factor VIII to emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors. Expert Rev Hematol. 2023 Jun;16(6):467-474. doi: 10.1080/17474086.2023.2198207. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37114481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37114481/> [dostęp: 22.11.2023 r.]
- Jain 2020** Jain N, Lethagen S. RE: Reyes A, Révil C, Niggli M, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. Curr Med Res Opin. 2019;35(12):2079-2087. Curr Med Res Opin. 2020 Jul;36(7):1125-1127. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253943/> [dostęp: 22.11.2023 r.]
- Kempton 2021** Kempton C, Trask P, Parnes A, et al. Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors. Haemophilia. 2021 Mar;27(2):221-228. doi: 10.1111/hae.14222. Epub 2021 Jan 28. Erratum in: Haemophilia. 2021 Sep;27(5):887. PMID: 33506955; PMCID: PMC8048849. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506955/> [dostęp: 22.11.2023 r.]
- Mahlangu 2018** Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018 Aug 30;379(9):811-822. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1803550> [dostęp: 22.11.2023 r.]
- McCary 2020** McCary I, Guelcher C, Kuhn J, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. Haemophilia. 2020 Jul;26(4):631-636. doi: 10.1111/hae.14005. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32311809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311809/> [dostęp: 22.11.2023 r.]
- Reyes 2019** Reyes A, Révil C, Niggli M, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. Curr Med Res Opin. 2019 Dec;35(12):2079-2087. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355677/> [dostęp: 22.11.2023 r.]
- Skinner 2021** Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia. 2021 Sep;27(5):854-865. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171159/> [dostęp: 22.11.2023 r.]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BSH 2020** Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, British Journal of Haematology, 2020,190,684–695. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16704> [dostęp: 17.11.2023 r.]
- CADTH 2020** Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health. CADTH Reimbursement Recommendation. Emicizumab (Hemlibra) Notice of Final Recommendation. Version: 1.0. December 21, 2020. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%202023%2C%202020\\_for%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%202023%2C%202020_for%20posting.pdf) [dostęp: 15.11.2023 r.]
- HAS 2019** Haute Autorité de Santé. Emicizumab Hemlibra 30 mg/ml, solution for injection Hemlibra 150 mg/ml, solution for injection. New indication. Transparency Committee Opinion 02 October 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/hemlibra\\_summary\\_ct17765.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/hemlibra_summary_ct17765.pdf) [dostęp: 15.11.2023 r.]
- IQWiG 2019** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A19-26. Version: 1.0. Stand: 13.06.2019 [https://www.iqwig.de/download/a19-26\\_emicizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-26_emicizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) [dostęp: 15.11.2023 r.]
- MASAC 2022** Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised March 2022). MASAC Document #272 [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/272\\_Treatment.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/272_Treatment.pdf) [dostęp: 17.11.2023 r.]
- MASAC 2022** Medical and Scientific Advisory Council. Recommendations on the use and management of emicizumab-kxwh (Hemlibra) for hemophilia A with and without inhibitors. MASAC Document #268 [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268\\_Emicizumab.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268_Emicizumab.pdf) [dostęp: 17.11.2023 r.]

<b>MASAC 2022</b>	Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning prophylaxis for hemophilia A and B with and without inh bitors. MASAC Document #267 <a href="https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267_Prophylaxis.pdf">https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267_Prophylaxis.pdf</a> [dostęp: 17.11.2023 r.]
<b>MASAC 2023</b>	Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Selected Disorders of the Coagulation System. MASAC Document 280 <a href="https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/MASAC-Products-Licensed.pdf">https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/MASAC-Products-Licensed.pdf</a> [dostęp: 17.11.2023 r.]
<b>PHARMAC 2023</b>	The Pharmaceutical Management Agency. Emicizumab for severe haemophilia A. 4 September 2023 <a href="https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2023-09-04-decision-to-widen-access-to-medicines-for-severe-haemophilia-a-and-multiple-sclerosis/#bookmark2">https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2023-09-04-decision-to-widen-access-to-medicines-for-severe-haemophilia-a-and-multiple-sclerosis/#bookmark2</a> [dostęp: 15.11.2023 r.]
<b>PTHiT 2016</b>	Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., i inn. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii, Acta Haematologica Polonica, vol. 47, iss. 2, 2016, s. 86-114. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581416300093">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581416300093</a> [dostęp: 17.11.2023 r.]
<b>PTOiHD 2022</b>	Łaguna P., Młynarski W., Urański T., Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Przegląd Pediatryczny vol. 51, no. 1, s. 41-54. <a href="https://ptohd.pl/postepowanie-u-dzieci-i-mlodziezy-z-hemofilia-a-lub-b-rekomendacje-polskiego-towarzystwa-onkologii-i-hematologii-dzieciecej/">https://ptohd.pl/postepowanie-u-dzieci-i-mlodziezy-z-hemofilia-a-lub-b-rekomendacje-polskiego-towarzystwa-onkologii-i-hematologii-dzieciecej/</a> [dostęp: 17.11.2023 r.]
<b>WFH 2020</b>	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1–158. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046</a> [dostęp: 05.05.2023 r.], polskie tłumaczenie: <a href="https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf">https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf</a> [dostęp: 17.11.2023 r.]
<b>ZIN 2020</b>	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies emicizumab (Hemlibra®). 17 februari 2020 <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-emicizumab-hemlibra/Pakketadvies+emicizumab+%28Hemlibra%C2%AE%29.pdf">https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-emicizumab-hemlibra/Pakketadvies+emicizumab+%28Hemlibra%C2%AE%29.pdf</a> [dostęp: 15.11.2023 r.]

#### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Hemlibra</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Hemlibra. Ostatnia aktualizacja 07.05.2023 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 16.11.2023 r.]
<b>Narodowy Program</b>	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Aktualizacja 25.10.2023 r. <a href="https://www.gov.pl/attachment/da3ba658-d906-4cd8-a75b-5f51818c7ec8">https://www.gov.pl/attachment/da3ba658-d906-4cd8-a75b-5f51818c7ec8</a> [dostęp: 16.11.2023 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r</a> [dostęp: 16.11.2023 r.]
<b>Raport OT.422.0.1.2023a</b>	Opracowanie AOTMiT. Ocena zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inh bitorów czynnika VIII. OT.422.0.1.2023a. Data ukończenia: 02.06.2023 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/RPT/51_RPT_OT.422.0.1.2023a_Hemlibra_02.06.2023_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/RPT/51_RPT_OT.422.0.1.2023a_Hemlibra_02.06.2023_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 16.11.2023 r.]
<b>Raport OT.422.1.37.2023</b>	Raport Agencji. rurioktokog alfa pegol we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci poniżej 12 r.ż. z hemofilią A (ICD-10 D 66) w ramach programu lekowego B.15. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: OT.422.1.37.2023. Data ukończenia: 05.10.2023 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.422.1.37.2023_Zmiany_PL_B.15_05.10.2023_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.422.1.37.2023_Zmiany_PL_B.15_05.10.2023_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 17.11.2023 r.]

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. 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. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Załącznik 2. Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Załącznik 3. Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Załącznik 4. Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Załącznik 5. Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych poniżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. Warszawa, 26.10.2023 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Hemlibra.
- Załącznik 7. Refundowane technologie medyczne

**Tabela 48. Szczegółowe informacje nt. substancji oraz warunków refundacji refundowanych w ramach programu lekowego B.15 [Obwieszczenie MZ]**

Lp.	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
153	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU	05909991246488	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2400,00	2592,00	2747,52	2404,08	bezpłatny	0
154	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU	05909991246495	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3600,00	3888,00	4121,28	3606,12	bezpłatny	0
155	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU	05909991246501	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4800,00	5184,00	5495,04	4808,16	bezpłatny	0
156	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	05909991246457	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	600,00	648,00	686,88	601,02	bezpłatny	0
157	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU	05909991246518	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	7200,00	7776,00	8242,56	7212,24	bezpłatny	0
158	Efmoroctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	05909991246464	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1200,00	1296,00	1373,76	1202,04	bezpłatny	0
211	Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	05909991213695	2022-11-01	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1710,00	1846,80	1957,61	1442,45	bezpłatny	0

212	Factor VIII coagulationis humanus	Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	05909991213688	2022-11-01	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	855,00	923,40	978,80	721,22	bezpłatny	0
213	Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.	05909990573615	2022-07-01	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1260,00	1360,80	1442,45	1442,45	bezpłatny	0
214	Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.	05909990573554	2022-07-01	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	315,00	340,20	360,61	360,61	bezpłatny	0
215	Factor VIII coagulationis humanus	Immunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol.	05909990573561	2022-07-01	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	630,00	680,40	721,22	721,22	bezpłatny	0
216	Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 1 000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909990825349	2022-07-01	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	1710,00	1846,80	1957,61	1442,45	bezpłatny	0
217	Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909990825301	2022-07-01	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	427,50	461,70	489,40	360,61	bezpłatny	0
218	Factor VIII coagulationis humanus	Octanate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909990825332	2022-07-01	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus	855,00	923,40	978,80	721,22	bezpłatny	0
324	Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909991326111	2022-09-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2100,00	2268,00	2404,08	2404,08	bezpłatny	0
325	Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	05909991326128	2022-09-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3150,00	3402,00	3606,12	3606,12	bezpłatny	0
326	Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	05909991326135	2022-09-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4200,00	4536,00	4808,16	4808,16	bezpłatny	0
327	Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909991326098	2022-09-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	525,00	567,00	601,02	601,02	bezpłatny	0
328	Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2500 j.m.	05909991326142	2022-09-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5250,00	5670,00	6010,20	6010,20	bezpłatny	0
329	Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	05909991326159	2022-09-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	6300,00	6804,00	7212,24	7212,24	bezpłatny	0
330	Lonoctocog alfa	Afstyla, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909991326104	2022-09-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1050,00	1134,00	1202,04	1202,04	bezpłatny	0
347	Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. (250 j.m./ml)	05909990819515	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2400,00	2592,00	2747,52	2404,08	bezpłatny	0

348	Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. (500 j.m./ml)	05909990010554	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4800,00	5184,00	5495,04	4808,16	bezpłatny	0
349	Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. (62,5 j.m./ml)	05909990819317	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	600,00	648,00	686,88	601,02	bezpłatny	0
350	Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. (125 j.m./ml)	05909990819416	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1200,00	1296,00	1373,76	1202,04	bezpłatny	0
378	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909990224340	2022-07-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2470,00	2667,60	2827,66	2404,08	bezpłatny	0
379	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	05909990224357	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3705,00	4001,40	4241,48	3606,12	bezpłatny	0
380	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	05909990697441	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4940,00	5335,20	5655,31	4808,16	bezpłatny	0
381	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909990224302	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	617,50	666,90	706,91	601,02	bezpłatny	0
382	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	05909990697458	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	7410,00	8002,80	8482,97	7212,24	bezpłatny	0
383	Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909990224333	2022-01-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1235,00	1333,80	1413,83	1202,04	bezpłatny	0
507	Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	00642621067125	2023-05-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2450,00	2646,00	2804,76	2404,08	bezpłatny	0
508	Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	00642621067132	2023-05-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4900,00	5292,00	5609,52	4808,16	bezpłatny	0
509	Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	00642621067101	2023-05-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	612,50	661,50	701,19	601,02	bezpłatny	0
510	Rurioctocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	00642621067118	2023-05-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1225,00	1323,00	1402,38	1202,04	bezpłatny	0
539	Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909991211936	2022-03-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2380,00	2570,40	2724,62	2404,08	bezpłatny	0
540	Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	05909991211943	2022-03-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	4760,00	5140,80	5449,25	4808,16	bezpłatny	0
541	Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909991211912	2022-03-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	595,00	642,60	681,16	601,02	bezpłatny	0

542	Simoktokog alfa	Nuwiq, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909991211929	2022-03-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1190,00	1285,20	1362,31	1202,04	bezpłatny	0
611	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	05909991203399	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	1740,00	1879,20	1991,95	1991,95	bezpłatny	0
612	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	05909991203405	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2610,00	2818,80	2987,93	2987,93	bezpłatny	0
613	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	05909991203412	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	3480,00	3758,40	3983,90	3983,90	bezpłatny	0
614	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	05909991203375	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	435,00	469,80	497,99	497,99	bezpłatny	0
615	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	05909991203429	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	5220,00	5637,60	5975,86	5975,86	bezpłatny	0
616	Turoctocogum alfa	NovoEight, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	05909991203382	2023-11-01	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	870,00	939,60	995,98	995,98	bezpłatny	0

**CHB** – cena hurtowa brutto; **CZN** – cena zbytu netto; **PO** – poziom odpłatności; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; **WLF** – wysokość limitu finansowania