



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

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

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

Warszawa, 15.05.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zmieniona 15 maja 2024 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.27.2024.3.MR. Pierwotnie analiza została zakończona 30 października 2023 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów • Opis badań włączonych do analizy • Ekstrakcja wyników • Przegląd baz dodatkowych • Opis dodatkowego bezpieczeństwa • Ograniczenia • Podsumowania i dyskusja • Ocena stosunku korzyści do ryzyka • Bibliografia
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania • Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów • Opis przeglądu systematycznego • Kontrola obliczeń • Ograniczenia • Dyskusja • Podsumowanie wyników • Ocena jakości informacji • Streszczenie • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy • Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy • Indeks skrótów i bibliografia

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	18
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Badania włączone	27
3.6.1. Opracowania wtórne	31
3.6.2. Badania pierwotne	31
3.6.3. Ocena jakości informacji	49
4. Ekstrakcja danych.....	51
5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników.....	53
6. Ocena skuteczności emicizumabu.....	57
6.1. HAVEN 3.....	57
6.1.1. Roczny wskaźnik krwawień.....	58
6.1.2. Występowanie krwawień	66

6.1.3. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych	75
6.1.4. Jakość życia.....	76
6.1.5. Zadowolenie z leczenia	89
6.1.6. Hospitalizacja.....	95
6.1.7. Zabiegi chirurgiczne	97
6.2. Escobar 2023.....	99
6.2.1. Krwawienia.....	99
6.3. Escobar 2023a.....	103
6.3.1. Krwawienia.....	103
6.4. ab. konf. Wall 2023	104
6.5. ab. konf. Hay 2022.....	105
6.6. ab. konf. Arcudi 2021	107
7. Ocena bezpieczeństwa emicizumabu	109
7.1. HAVEN 3.....	109
7.1.1. Emicizumab podawany w ramach profilaktyki	110
7.1.2. Grupa A i B vs C	119
7.1.3. Grupa A, B, C, D – wyniki zbiorcze.....	122
8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	123
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	124
9.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie <i>ChPL Hemlibra</i> ®	124
9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	124

9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/ działań niepożądanych.....	127
9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	128
9.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA.....	130
9.3. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa	130
9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	131
10. Ograniczenia.....	133
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	135
11.1. Wyniki badań <i>HAVEN</i> prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu.....	135
11.2. Wyniki badań obserwacyjnych	137
12. Dyskusja	139
13. Załączniki	146
13.1. Wyniki skuteczności w podgrupach z badania <i>HAVEN 3</i>	146
13.2. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne.....	150
13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	152
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	153
13.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	154
13.5.1. <i>HAVEN 3</i>	154
13.5.2. <i>HAVEN 4</i>	159
13.5.3. Escobar 2023.....	162
13.5.4. Escobar 2023a.....	164

13.5.5.ab. konf. Wall 2023	166
13.5.6.ab. konf. Hay 2022	167
13.5.7.ab. konf. Arcudi 2021	168
14. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	169
15. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	173
16. Skale oceny jakości badań	176
17. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	182
18. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	183
19. Spis tabel	185
20. Spis rysunków	189
21. Bibliografia.....	190
21.1. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	190
21.2. Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA.....	200
21.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	201

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1R	Badanie jednoramienne
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ABR	ang. <i>annual bleeding rate</i> – roczny wskaźnik krwawień
ADAMTS13	ang. <i>a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13</i> – białko rozcinające czynnik von Willebranda
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AJBR	ang. <i>annual joint-bleed rate</i> – roczny wskaźnik krwawień do stawów
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
aPCC	ang. <i>activated prothrombin complex concentrates</i> – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny
APCD	ang. <i>all-payer claims database</i> - baza danych wniosków od wszystkich płatników
aPTT	ang. <i>partial thromboplastin time</i> – czas kaolinowo-kefalinowy
ASBR	roczny wskaźnik krwawień spontanicznych
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
ASJBR	roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATBR	roczny wskaźnik krwawień urazowych
ATJBR	roczny wskaźnik krwawień urazowych do stawów
b/d	brak danych
CATCH	ang. <i>Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia questionnaire</i> – kwestionariusz oceniający wyzwania związane z hemofilią
CCI	ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> – indeks chorób współistniejących Charlson
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
EAHAD	ang. <i>European Association for Haemophilia and Allied Disorders</i> – Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Pokrewnych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków

Skrót	Rozwinięcie
EMI	emicizumab
EQ-5D-5L	ang. <i>five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> – Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen
FDA	ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FVIII	ang. <i>factor VIII</i> – czynnik VIII
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
Haem-A-QoL	ang. <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – Hazard względny
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IgG	Immunoglobulina G
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IS	Istotność statystyczna
ISTH	ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITI	indukcji tolerancji immunologicznej
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVRS/IWRS	ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej
j.B./ml	jednostki Bethesda w mililitrze
j.m.	jednostki międzynarodowe
kg mc.	kilogram masy ciała
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie

Skrót	Rozwinięcie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie oznaczono
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
Q1W/Q2W/Q4W	co tydzień, co 2 tygodnie, co 4 tygodnie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
rF	ang. <i>recombinant factor</i> – rekombinowany czynnik krzepnięcia
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – Plan Zarządzania Ryzykiem
RR	ang. <i>rate ratio</i> – współczynnik częstości
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – dowody skuteczności pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SQ-ISHI	ang. <i>Satisfaction Questionnaire - Intravenous Subcutaneous Hemophilia Injection</i> – kwestionariusz satysfakcji dotyczący zastosowania u chorych na hemofilię dożylnych lub podskórnych iniekcji
TCC	ang. <i>total cost of care</i> – całkowity koszt opieki
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki
WFH	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i> – Światowa Federacja Hemofilii

Skrót	Rozwinięcie
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

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

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

POPULACJA

Dorośli chorzy na ciężką hemofilię A bez inhibitora czynnika VIII, u których udokumentowano wystąpienie co najmniej sześciu krwawień rocznie lub jednego samoistnego krwawienia zagrażającego życiu, pod warunkiem, że u chorego stwierdza się:

- brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu trudnego/ niemożliwego dostępu żylnego, lub
- brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu udokumentowanych chorób towarzyszących, które w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają przestrzeganie zalecanego schematu, tj.: upośledzenie umysłowe, zaburzenia pamięci, choroba Parkinsona, ślepota, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub
- brak skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami koncentratu czynnika VIII definiowane jako występowanie krwawień przebijających lub
- brak tolerancji na koncentraty czynnika VIII, która w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwia dalsze ich stosowanie u chorego.

Populacja docelowa została szczegółowo określona przez ośrodki leczenia hemofilii, które wystosowały prośbę o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora. Populacja docelowa jest zawężona względem zapisów *ChPL Hemlibra®* szczegółowymi zapisami uzgodnionego Programu lekowego.

INTERWENCJA

Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie bispecyficznego przeciwciała. Stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X i stosowany jest w celu odtworzenia czynności brakującego FVIIIa, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy. Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z FVIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów FVIII.

Dawkowanie

Zgodnie z *ChPL Hemlibra®*:

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

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

KOMPARATOR

Populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie koncentratów czynnika VIII nie jest możliwe lub klinicznie wskazane.

Chociaż eksperci klinicznie wskazują, że w populacji docelowej podaje się koncentraty czynnika VIII, należy podkreślić, że jest to leczenie, które nie prowadzi do uzyskania jakichkolwiek korzystnych efektów terapeutycznych we wnioskowanej populacji.

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

PUNKTY KOŃCOWE

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

- roczna częstość krwawień;
- jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- hospitalizacja;
- zabiegi chirurgiczne;
- zadowolenie z leczenia;
- punkty dotyczące podania leku (np. utrudniony dostęp żylny, konieczność częstych wkłuć i ryzyko powikłań z nimi związane);
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe¹
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

BADANIA

Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego do analizy włączono 4 przeglądy systematyczne (*CADTH 2021, Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019*). Wnioski autorów są zbieżne z wnioskami zaprezentowanymi w ramach niniejszej analizy. Emicizumab istotnie redukuje roczny wskaźnik krwawień w porównaniu z brakiem profilaktyki krwawień.

¹ oraz abstrakty konferencyjne opublikowane na stronie ASH, ISTH lub EAHAD od 2021 roku

Badania pierwotne

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

- **HAVEN 3** – badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe fazy III. Do ekstrakcji wyników wykorzystano następujące źródła danych: publikacje *Mahlangu 2018*, *Callaghan 2021*, *Kempton 2021*, *Skinner 2021*, dokument *EMA 2019* oraz *ab. konf. Mahlangu 2023*.
- **HAVEN 4** – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe fazy III. Badanie *HAVEN 4* zostało uwzględnione w analizie, ponieważ do niniejszego raportu włączono wyniki długookresowe dotyczące jakości życia dla danych zagregowanych z badania *HAVEN 3* z wynikami z badania *HAVEN 4* (publikacja *Pipe 2019*, *Skinner 2021*).

W badaniach *HAVEN 3* i *HAVEN 4* wyniki zostały zaprezentowane dla populacji ogólnej, a kryterium włączenia był wiek ≥ 12 . roku życia. Jednakże w badaniach tych dorośli chorzy stanowili zdecydowaną większość ogólnej populacji chorych, dlatego też zdecydowano o ich włączeniu. Ponadto, pozwalają one na kompleksową ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa emicizumabu. Co więcej, badanie *HAVEN 3* stanowi najlepsze źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień. Ponadto w Załączniku przedstawiono wyniki skuteczności z badania *HAVEN 3* w podgrupach wyodrębnionych m.in. ze względu na wiek chorych.

Do analizy włączano również badania obserwacyjne, w których wyodrębniono wyniki dla populacji docelowej, tj. *Escobar 2023*, *Escobar 2023a*, *ab. konf. Wall 2023*, *ab. konf. Hay 2022* i *ab. konf. Arcudi 2021*.

Metodyka badania *HAVEN 3*

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

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

Dodatkowo w badaniu wydzielono **grupę D** z badania nieinterwencyjnego *NCT02476942*, do której przydzielono chorych, u których uprzednio zastosowano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane w ramach profilaktyki. Dla chorych z grupy D, przedstawiono wyniki analizy, w której porównano dane po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w badaniu *HAVEN 3* względem wyników po zastosowaniu koncentratów czynnika krzepnięcia VIII podawanego w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym.

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania w populacji ściśle odpowiadającej populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami wnioskowanego Programu lekowego. Analizę oparto na randomizowanym badaniu *HAVEN 3* z udziałem populacji szerszej niż wnioskowana. Do analizy włączono również badania nierandomizowane z udziałem populacji dorosłych chorych z hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, w tym badania obserwacyjne m.in. *Escobar 2023*, *Escobar 2023a*, *ab. konf. Hay 2022*. Fakt ten nie powinien stanowić ograniczenia we wnioskowaniu o wysokiej wartości klinicznej emicizumabu, gdyż zaprezentowano najlepsze dostępne dowody kliniczne i przedstawiono m.in. efekt netto leczenia emicizumabem względem braku profilaktyki oraz porównania wewnątrz grupy (wyniki po leczeniu emicizumabem vs wyniki przed leczeniem emicizumabem). Wyniki dla emicizumabu w populacji dorosłych z badań obserwacyjnych określono jako zbieżne z wynikami z badania *HAVEN 3*.

SKUTECZNOŚĆ – WYNIKI

Wyniki badań HAVEN prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu

Ocena parametrów klinicznych związanych z krwawieniami

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

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

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

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

Wyniki z badań obserwacyjnych z udziałem populacji chorych dorosłych

Wyniki uzyskane z badań obserwacyjnych określono jako zbieżne z wynikami badania HAVEN 3. **W większości badań raportowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień podczas leczenia EMI vs przed leczeniem EMI (porównanie pre-test vs post-test).** Lek określono jako **wysoce skuteczny w analizowanej populacji, tj. chorych ≥ 18. r.ż.**

BEZPIECZEŃSTWO – WYNIKI

Ocena bezpieczeństwa terapii

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

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

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

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

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia emicizumabem może prowadzić

do wystąpienia zdarzeń z kategorii: zaburzeń naczyniowych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń ogólnych oraz zaburzeń układu nerwowego i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit.

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

WNIOSKI

Hemofilia A jest wrodzonym, ciężkim zaburzeniem, w przebiegu którego krew chorego nie krzepnie prawidłowo. U zdrowej osoby, gdy występuje krwawienie, czynnik VIII łączy czynniki krzepnięcia IXa i X, co jest niezbędne do wytworzenia się skrzepu krwi, powstrzymującego krwawienie. Osoby z hemofilią A cierpią na całkowity brak lub nie mają wystarczającej ilości czynnika krzepnięcia VIII. Prowadzi to do niekontrolowanego i często samoistnego krwawienia. W zależności od stopnia nasilenia hemofilii, osoby z hemofilią A mogą krwawić m.in. do stawów lub mięśni. Krwawienia te często powodują ból i mogą prowadzić do przewlekłego obrzęku, deformacji, zmniejszonej ruchliwości i powodować uszkodzenie stawów. Oprócz wpływu na jakość życia danej osoby, krwawienia te mogą zagrażać życiu, jeśli występują do ważnych narządów, takich jak mózg [Windyga 2016, Szczeklik 2020].

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

Główną niezaspokojoną potrzebą w leczeniu hemofilii jest dostęp do optymalnej terapii pozwalającej na kontrolę choroby i umożliwienie chorym prowadzenia normalnego życia, jak osoby zdrowe. Bardzo ważna jest również dostępność terapii z wygodną dla chorych drogą podania. Oprócz częstego dawkowania (w ramach schematów leczenia 2-4 razy w tygodniu), które są dużą niedogodnością dla chorych, częste zastrzyki podawane dożylnie powodują komplikacje związane z dostępem żylnym.

Taki stan rzeczy wynika w dużej mierze z faktu, iż w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu nie są finansowane ze środków publicznych nowoczesne terapie rekomendowane przez międzynarodowe wytyczne kliniczne. W Polsce, w populacji chorych na hemofilię A bez inhibitora nie ma dostępu do refundowanych, innowacyjnych terapii podskórnych. Produkt leczniczy Hemlibra® jest jedyną dostępną na rynku profilaktyczną metodą leczenia hemofilii A bez inhibitora, która może być podawana podskórnie. Należy zaznaczyć, że trzy dopuszczalne schematy dawkowania leku podawanego podskórnie: raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz na miesiąc, zapewniają bardziej efektywne leczenie w porównaniu do aktualnie stosowanych alternatyw, przy dużo niższej częstotliwości iniekcji. Leczenie podskórne to przełom w leczeniu hemofilii. Terapia z jednej strony cechuje się większą skutecznością, z drugiej wpływa bezpośrednio na znaczną poprawę jakości życia chorych i wiąże się z bardzo niskimi wskaźnikami częstości występowania krwawień.

Profilaktyka emicizumabem jest mało obciążająca dla chorego, w związku z powyższym może poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich. Pozwala ona także uniknąć konieczności zakładania portów naczyniowych u chorych ze słabym dostępem do żył obwodowych. Z uwagi na małe objętości leku unika się także problemów z transportem, rozpakowywaniem i przechowywaniem leku.

Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne określiło, że „emicizumab diametralnie poprawia jakość życia chorych – dorosłych i najmłodszych, oraz ich rodzin. Nowa forma leczenia to szansa na pracę, studiowanie, normalniejsze życie. W ocenie *Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne* w pełni zasadne jest szersze udostępnianie terapii produktem leczniczym Hemlibra®, ponieważ aktualnie w analizowanej populacji chorych emicizumab jest jedyną skuteczną formą terapii.

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

Produkt leczniczy Hemlibra® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną istniejącą wśród chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitora.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku dla leku Hemlibra® (emicizumab) stosowanego w leczeniu w profilaktyce krwawień u dorosłych chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.*

2. Metodyka

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

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

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

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
-

-
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

Ponadto szukano materiałów konferencyjnych z corocznych kongresów Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, ang. *American Society of Hematology*), Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Hemofilii i Chorób Pokrewnych (EAHAD, ang. *European Association for Haemophilia and Allied Disorders*), a także doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa emicizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

3.3. Ocena jakości badań

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

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2023]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

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

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do emicizumabu. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania

bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

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

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

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

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

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

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

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Profilaktyka epizodów krwawienia u dorosłych chorych (≥ 18. r.ż.) z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII, u których występuje ciężka postać choroby (aktywność czynnika krzepnięcia VIII poniżej 1% normy)</p> <p>Populacja docelowa jest zawężona względem zapisów <i>ChPL Hemlibra</i>® szczegółowymi zapisami uzgodnionego Programu lekowego.</p> <p>Komentarz 1: Biorąc pod uwagę, że populacja docelowa obejmuje szczególną grupę chorych, w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej zdecydowano o włączaniu także badań z udziałem szerszej populacji chorych</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy z inhibitorami czynnika VIII, populacja mieszana tj. chorzy na hemofilię A z oraz bez inhibitora czynnika VIII, dla której przedstawiono wyniki łącznie.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz 2: W raporcie nie będą uwzględniane badania, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska np. wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej.	
Interwencja	Emicizumab stosowany w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia zgodnie z <i>ChPL Hemlibra®</i> : Emicizumab podawany jest w ramach wstrzyknięć podskórnych. 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 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	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Brak profilaktyki krwawień.	Niezgodne z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji: <ul style="list-style-type: none"> • roczna częstość krwawień; • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • hospitalizacja; • zabiegi chirurgiczne; • zadowolenie z leczenia; • punkty dotyczące podania leku (np. utrudniony dostęp żylny, konieczność częstych wkłuć i ryzyko powikłań z nimi związane); • profil bezpieczeństwa. Komentarz 1: W przypadku badań jednoramiennych lub badań obserwacyjnych porównujących różne kohorty (np. kohorta chorych na hemofilię A z inhibitorem vs kohorta chorych na hemofilię bez inhibitora), wykluczano badania, w których nie przedstawiono zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej.	Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne. Komentarz: W przypadku badań obserwacyjnych, nie włączano badań, w których nie przedstawiono wyników dla chorych ≥ 18 . r.ż. W przypadku badań eksperymentalnych, prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu,	Opracowania poglądowe, opisy przypadków.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dopuszczano włączenie badań, w których nie wyodrębniono wyników dla podgrupy ≥ 18 . r.ż.	
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	Przeglądy systematyczne.	Przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne opublikowane na stronie ASH, ISTH lub EAHAD od 2021 roku.	Nie zgodny z założonymi.
Podetap II – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap III – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa ocenianej interwencji)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 580 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 577 publikacji i rekordów w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono **22 publikacje**³, w tym:

- badania pierwotne:
 - 6 publikacji do badania *HAVEN 3* [Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, ab. konf. Mahlangu 2023, dokument EMA 2019];
 - 2 publikacje do badania *HAVEN 4* [Pipe 2019, Skinner 2021]⁴;
 - 1 publikację do badania *Escobar 2023* [Escobar 2023];
 - 1 publikację do badania *Escobar 2023a* [Escobar 2023a];
 - abstrakty konferencyjne dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej: 3 publikacje [ab. konf. Wall 2023, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Arcudi 2021];
- 4 opracowania wtórne [CADTH 2021, Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019];
- publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka – 7 publikacji [EMA 2019⁵, ChPL Hemlibra®, FDA 2023, ADRReports 2023, WHO UMC 2023, PRAC 2018, PRAC 2018a].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

³ niektóre publikacje stanowią źródło danych dla 2 badań (*Skinner 2021*) lub źródło danych dla badań pierwotnych i dodatkowego bezpieczeństwa (*EMA 2019*)

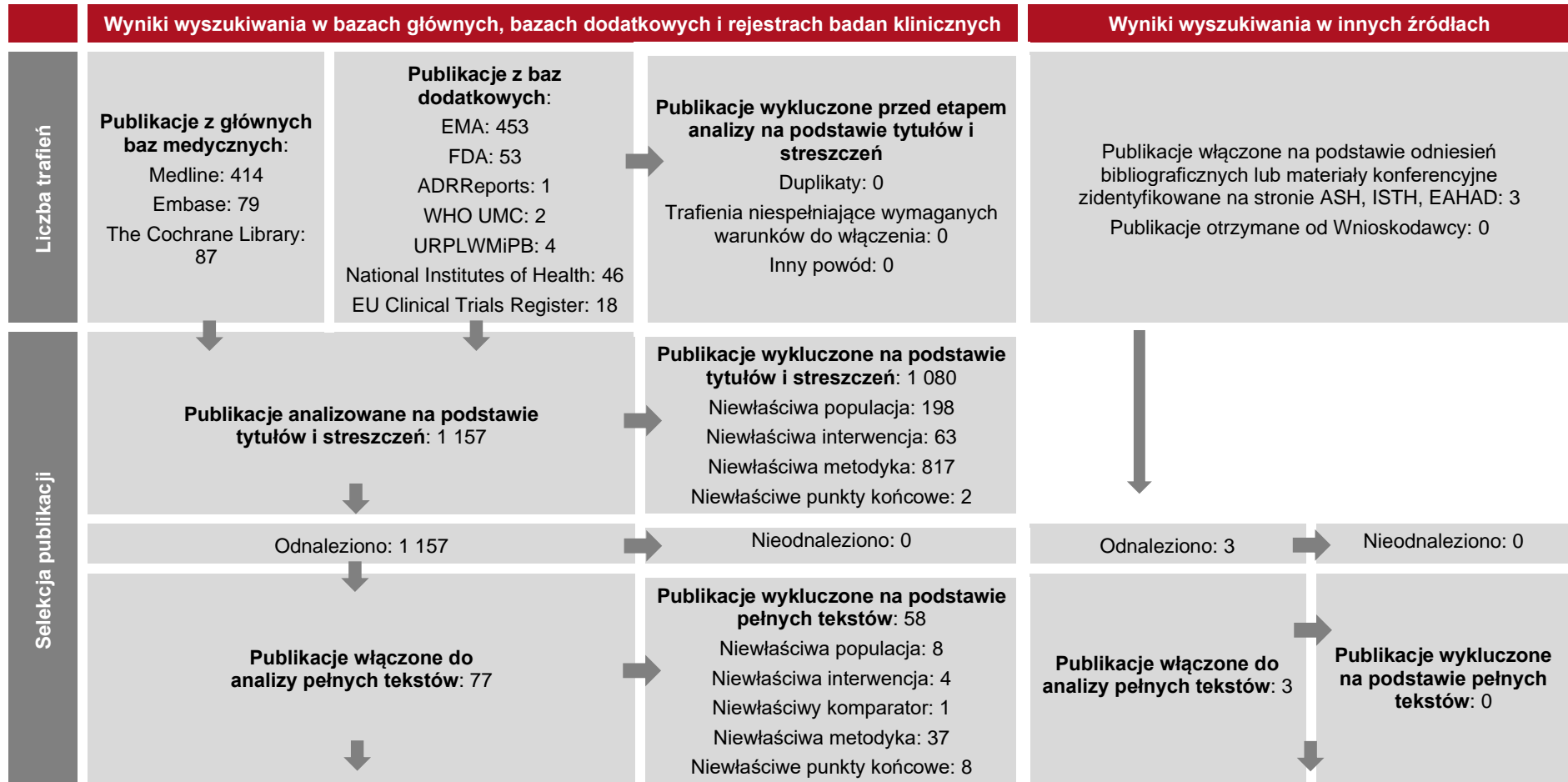
⁴ Publikacja *Pipe 2019* do badania *HAVEN 4* posłużyła jedynie do opisu metodyki badania, w niniejszym raporcie nie uwzględniono wyników z niniejszej publikacji

⁵ publikacja *EMA 2019* posłużyła zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka

⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 21.1.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



	Wyniki wyszukiwania w bazach głównych, bazach dodatkowych i rejestrach badan klinicznych	Wyniki wyszukiwania w innych źródłach
Badania włączone	<p style="text-align: center;">Publikacje włączone do analizy: <u>22*</u></p> <p style="text-align: center;">Badania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>HAVEN 3</i> [Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, ab. konf. Mahlangu 2023, dokument EMA 2019] <ul style="list-style-type: none"> • <i>HAVEN 4</i> [Pipe 2019, Skinner 2021] • Badania RWE [Escobar 2023, Escobar 2023a, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Wall 2023, ab. konf. Arcudi 2021] <p style="text-align: center;">Opracowania wtórne: <i>CADTH 2021, Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019</i></p> <p>Publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka: 7 publikacji [EMA 2019, ChPL Hemlibra®, FDA 2023, ADRReports 2023, WHO UMC 2023, PRAC 2018, PRAC 2018a].</p>	

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

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (*CADTH 2021*, *Blair 2019*, *Reyes 2019* i *Rodriguez-Merchan 2019*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.

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

3.6.2. Badania pierwotne

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

- **HAVEN 3** – badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III. Do ekstrakcji wyników wykorzystano następujące źródła danych: publikacje *Mahlangu 2018*, *Callaghan 2021*, *Kempton 2021*, *Skinner 2021*, *dokument EMA 2019* oraz *ab. konf. Mahlangu 2023*.
- **HAVEN 4⁷** – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III. Badanie *HAVEN 4* zostało uwzględnione w analizie, ponieważ do niniejszego raportu włączono wyniki długookresowe dotyczące jakości życia dla danych zagregowanych z badania *HAVEN 3* z wynikami z badania *HAVEN 4* (publikacja *Pipe 2019*, *Skinner 2021*).

Należy zauważyć, że w badaniach *HAVEN 3* i *HAVEN 4*, kryterium włączenia chorych był wiek ≥ 12 lat. W związku z czym w badaniu uczestniczyli również chorzy pediatryczni. Pomimo, że w badaniach nie wyodrębniono wyników dla populacji dorosłej, zdecydowano o ich włączeniu, ponieważ chorzy < 18 . roku życia stanowili niewielki odsetek całej populacji.

⁷ Wyniki dla badania *HAVEN 4* zaprezentowane w literaturze nie spełniają kryterium populacji, ponieważ obejmowały populację łączną z badania (chorzy z inhibitorem oraz chorzy bez inhibitora). Pomimo, że kohorta chorych z hemofilią A bez inhibitora została wyodrębniona w analizie w podgrupach (publikacja *Pipe 2019*), to zaprezentowany wynik nie pozwolił na odniesienie skuteczności leczenia EMI względem momentu przed leczeniem EMI. Badanie *HAVEN 4* zostało jednak uwzględniono w niniejszej analizie, ponieważ do raportu włączono zbiorczą analizę wyników z badań *HAVEN 3* i *HAVEN 4* (publikacja *Skinner 2021*) uwzględniającą wyłącznie wyniki dla kohorty chorych bez inhibitora. W publikacji *Skinner 2021* zaprezentowano długookresowe wyniki jakości życia.

Badania te pozwalają na kompleksową ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa emicizumabu. Co więcej, badanie HAVEN 3 stanowi najlepsze źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień.

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

- *Escobar 2023* – badanie obserwacyjne, retrospektywne na podstawie danych zebranych z amerykańskiego systemu APCD (ang. *all-payer claims database* – baza danych wniosków od wszystkich płatników);
- *Escobar 2023a* – badanie, obserwacyjne, retrospektywne na podstawie danych zebranych z amerykańskich baz *IBM MarketScan Research Commercial Claims and Encounters* oraz bazy *IBM Multi-State Medicaid*;
- abstrakty konferencyjne dotyczące z rzeczywistej praktyki klinicznej – *ab. konf. Hay 2022*, *ab. konf. Wall 2023⁸* oraz *ab. konf. Arcudi 2021*.

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Wnioskowane kryteria włączenia do leczenia emicizumabem stanowią próbę wyodrębnienia populacji chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora ≥ 18 . r.ż., u których leczenie czynnikami FVIII jest utrudnione lub leczenie to cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby). Populacja docelowa obejmuje bowiem dorosłych chorych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, u których:

1. udokumentowano wystąpienie co najmniej sześciu krwawień rocznie lub samoistne krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u chorego stwierdza się:
 - brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika FVIII z powodu trudnego/ niemożliwego dostępu żylnego, lub
 - brak jest możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających przestrzeganie zalecanego schematu leczenia między innymi: upośledzenie

⁸ W raporcie przedstawiono jedynie wyniki dla chorych ogółem. Autorzy abstraktu odnoszą się w opisach do tabel z analizą danych względem wieku chorych, ale ostatecznie tabele nie zostały dołączone do opublikowanego abstraktu konferencyjnego

umysłowe, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub

- brak jest skuteczności pomimo prowadzonej regularnej profilaktyki maksymalnymi dawkami koncentratem czynnika VIII, lub
- nietolerancję koncentratów czynnika VIII.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania w populacji ściśle odpowiadającej populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami wnioskowanego Programu lekowego.

Warto podkreślić jednakże, że populacja w badaniu *HAVEN 3* jedynie w niewielkim stopniu odbiegała od populacji docelowej. Wszyscy włączeni chorzy byli to chorzy z ciężką postacią hemofilii, niepowikłaną inhibitorem. Pomimo, że do badania włączano chorych od 12. roku życia, chorzy pediatryczni stanowili jedynie niewielki odsetek chorych ogółem (5,6% w grupie C i 11,1% w grupie D, w grupie A i B wszyscy chorzy byli ≥ 18 . r.ż.). W związku z powyższym uznano, że wyniki dla populacji z badania *HAVEN 3* można odnieść do populacji docelowej. W przypadku części włączonych badań obserwacyjnych nie określono nasilenia choroby, jednakże badania te zostały włączone do analizy, ponieważ prezentują wyniki rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych chorych.

Brak badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną nie powinien stanowić ograniczenia we wnioskowaniu o wysokiej wartości klinicznej emicizumabu. W niniejszym raporcie zaprezentowano bowiem m.in. efekt netto leczenia emicizumabem względem braku profilaktyki oraz porównania wewnątrz grupy (wyniki po leczeniu emicizumabem vs wyniki przed leczeniem emicizumabem).

Metodyka badania *HAVEN 3*

HAVEN 3

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

- emicizumabu s.c. raz w tygodniu w dawce 1,5 mg/kg m. c. w ramach profilaktyki vs brak profilaktyki;
-

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

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

Chorych, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”, zrandomizowano⁹ (z zastosowaniem metody permutowanych bloków) w stosunku 2:2:1 do grupy:

- A, w której chorzy otrzymywali podskórnie EMI w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg m.c./tydzień (po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg m.c./tydzień);
- B, w której chorzy otrzymywali podskórnie EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg m.c./2 tygodnie (po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg m.c./tydzień);
- C, w której chorzy nie otrzymywali profilaktyki EMI;¹⁰

Dodatkowo w badaniu wydzielono grupę D, do której przydzielono chorych, u których uprzednio zastosowano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane w ramach profilaktyki. W grupie D chorzy w badaniu *HAVEN 3* otrzymywali EMI podawany w ramach

⁹ Chorzy w grupie D zostali przydzieleni bez randomizacji.

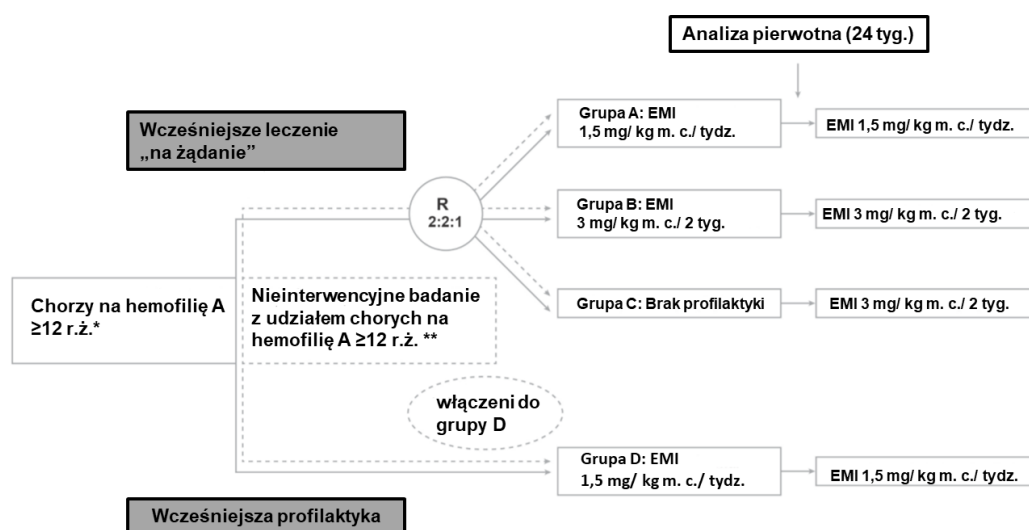
¹⁰ Chorzy przydzieleni do grupy C mogli otrzymać EMI w ramach profilaktyki po ukończeniu co najmniej 24 tygodni badania *HAVEN 3* (pozostając w badaniu w grupie C).

profilaktyki w dawce 1,5 mg/ kg m.c./ tydzień (po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg m.c./tydzień).

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

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

Rysunek 2.
Schemat przydziału chorych do grup w badaniu *HAVEN 3*



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

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

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

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

koncentratów czynnika krzepnięcia VIII podawanego w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym.

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

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

Tabela 2.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹¹	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
HAVEN 3	RCT, wielośrodkowe, otwarte, III fazy IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	Pierwotną analizę skuteczności przeprowadzono po ≥24 tyg. leczenia. Data odcięcia danych wskazana w publikacji dla analizy: 15 września 2017 r. ¹² Dane długookresowe dla jakości życia ¹³ : 4.10.2018 r. Dane długookresowe skuteczności oraz bezpieczeństwa ¹⁴ :	Młodzież (od 12 r.ż.) i dorośli¹⁵ (w tym chorzy uczestniczący uprzednio w nieinterwencyjnym badaniu <i>NCT02476942</i>), z wrodzoną ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem , z udokumentowanym leczeniem epizodycznym lub profilaktycznym koncentratem czynnika VIII ≥24 tyg. przed rozpoczęciem badania.	Grupa A (N=36) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”. Grupa B (N= 35) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”.	Grupa A EMI w ramach profilaktyki: 3 mg/ kg m.c./ tydz. przez 4 tyg., a następnie 1,5 mg/ kg m.c./ tydz. Po ukończeniu ≥24 tyg. terapii EMI, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m.c./tydzień. Grupa B EMI w ramach profilaktyki:	Grupa C Brak profilaktyki ¹⁶

¹¹ Jeśli w badaniu uczestniczyło więcej kohort (np. w badaniach obserwacyjnych) uwzględniono liczbę chorych obejmującą rozpatrywaną populację, tj. chorych na hemofilię A bez inhibitora leczonych EMI.

¹² Mediana czasu trwania okresu, dla którego przeprowadzono ocenę skuteczności wynosiła 29,6 tyg. w grupie A, 31,3 tyg. w grupie B, 24,0 tygodnie w grupie C oraz 33,7 tyg. w grupie D. W ramach oceny bezpieczeństwa wskazano, iż mediana ekspozycji na EMI wynosiła 29,3 tyg. w grupie A, 30,1 tyg. w grupie B, 7,1 tyg. w grupie C oraz 33,1 tygodnia w grupie D.

¹³ Do analizy wyłączono dane długookresowe, które przedstawiono zbiorczo dla badań *HAVEN 3* i *HAVEN 4*. (publikacja *Skinner 2021*)

¹⁴ Do analizy włączono dane długookresowe pochodzące z publikacji *Callaghan 2021* oraz *ab. konf. Mahlangu 2023*

¹⁵ W badaniu uczestniczyli głównie chorzy dorośli (chorzy poniżej 18. r.ż. stanowili jedynie 5,6% chorych z grupy C i 11,1% chorych z grupy D)

¹⁶ Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni braku profilaktyki, chorzy mogli zacząć stosowanie EMI w dawce 3 mg /kg m.c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 3 mg /kg m.c./2 tygodnie. Jeśli wystąpiły u chorego, co najmniej 2 spontaniczne istotne kliniczne krwawienia w czasie ostatnich 24 tygodni stosowania

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹¹	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
			15.05.2020 r. oraz 12.05.2022 r.		<p>Grupa C (N=18) – chorzy, którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach leczenia „na żądanie”.</p> <p>Grupa D (N=63) – chorzy, u których uprzednio zastosowano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki.</p>	<p>3 mg/ kg m.c./ tydz. przez 4 tyg., a następnie 3 mg/ kg m.c./2 tyg.</p> <p>Po ukończeniu ≥24 tygodni terapii EMI, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 3 mg/kg m.c./2 tygodnie.</p> <p>Grupa D¹⁷</p> <p>EMI w ramach profilaktyki: 3 mg/kg m.c./ tydz. przez 4 tyg., a następnie 1,5 mg/kg m.c./ tydz.</p> <p>Po ukończeniu ≥24 tygodni terapii EMI, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m.c./tydzień.</p> <p>Leczenie wspomagające: Chorzy mogli otrzymać koncentraty czynnika</p>	

(po zmianie) EMI po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej (ang. *loading-dose period*), chorzy mogli rozpocząć stosowanie zwiększonej dawki wynoszącej 3 mg/ kg m.c./ tydzień

¹⁷ W badaniu dla chorych z grupy D, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym przedstawiono wyniki analizy, w której porównano dane po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w badaniu *HAVEN 3* vs dane po zastosowaniu koncentratów czynnika krzepnięcia VIII podawanego w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym.

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹¹	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
						krzepnięcia VIII w razie potrzeby (w przypadku wystąpienia krwawienia).	
HAVEN 4	1R, wielośrodkowe, III fazy IID	NICE: 7/8	24 tygodnie dla analizy pierwotnej (wyniki dla pierwotnego okresu obserwacji nie zostały włączone do analizy) Dane długookresowe: 11.10.2018 r. ¹⁸	Młodzież (od 12 r.ż.) i dorośli¹⁹ z ciężką wrodzoną hemofilią A (<1% normalnej aktywności FVIII we krwi) lub hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII (badane podczas badań przesiewowych), którzy byli wcześniej leczeni koncentratami czynnika VIII lub środkami omijającymi.	Kohorta wstępna: N=7 Kohorta rozszerzona ²⁰ : 41	<p>Kohorta wstępna Chorzy w kohorcie wstępnej badania farmakokinetycznego otrzymywali EMI w dawce 6 mg/kg s.c. Q4W, bez dawki nasycającej, przez ≥24 tyg.</p> <p>Kohorta rozszerzona EMI 3 mg/kg Q1W przez 4 tyg. (dawka nasycająca), a następnie 6 mg/kg Q4W (podtrzymanie) łącznie przez ≥24 tyg. (produkt podawany w ośrodku do 25 tyg.).</p> <p>Leczenie wspomagające: Chorzy otrzymujący profilaktykę FVIII przed włączeniem do kohorty rozszerzonej mogli kontynuować regularną profilaktykę do drugiej dawki nasycającej EMI, w celu uniknięcia krwawień przed osiągnięciem odpowiednich stężeń EMI. Równoczesna rutynowa profilaktyka koncentratami FVIII lub czynnikami omijającymi była zabroniona.</p>	

¹⁸ Do analizy wyłączone dane długookresowe, które przedstawiono zbiorczo dla badań *HAVEN 3* i *HAVEN 4* (publikacja *Skinner 2021*)

¹⁹ Chorzy poniżej 18 r.ż. stanowili 14,3% chorych z kohorty wstępnej i 7,3% chorych z kohorty rozszerzonej

²⁰ Kohortę rozszerzoną rekrutowano po tym, jak chorzy z kohorty wstępnej byli leczeni przez co najmniej 6 tygodni, uzyskując odpowiednie wyniki farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa.

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹¹	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
<i>Escobar 2023</i>	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	NICE: 7/8	1 styczeń 2014 r.– 31 marca 2021 r.	Dzieci i dorośli z hemofilią A bez inhibitora²¹ , którzy byli wcześniej leczeni czynnikiem VIII.	N=131	Brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.	
<i>Escobar 2023a</i>	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	NICE: 7/8	od stycznia 2015 r. do września 2020 r. Analiza główna: <u>1 stycznia 2015 r. – 29 lutego 2020 r.*</u> Czas trwania leczenia przed oraz po zamianie na EMI: średnia 0,87 lat (zakres: 0,49; 1,57)	Dzieci i dorośli²² płci męskiej z hemofilią A bez inhibitora , którzy byli wcześniej leczeni czynnikiem VIII.	N=101	Brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.	
<i>ab. konf. Wall 2023</i>	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	– ^	Chorzy leczeni EMI od 01.08.2019 r. do 30.09.2021 r.	Chorzy z hemofilią A bez inhibitora , którzy byli wcześniej leczeni czynnikiem VIII.	N=401	Brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.	
<i>ab. konf. Hay 2022</i>	1R, obserwacyjne, retrospektywne.	– ^	Chorzy leczeni EMI od 01.08.2019 r. do 30.03.2021 r.	Dzieci i dorośli z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII wcześniej leczeni czynnikami VIII w ramach profilaktyki.	N=259	Brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.	
<i>ab. konf. Arcudi 2021</i>	1R, obserwacyjne, prospektywne.	– ^	12 miesięcy po rozpoczęciu terapii EMI.	Chorzy z hemofilią A bez lub z inhibitorem , którzy zmienili terapię na EMI	N=22	EMI podawany w dawce podtrzymującej 1,5 mg/ kg m.c./ tydz. po wcześniejszym	

²¹ Chorzy w wieku 18.– 26. r.ż. stanowili 16,8% chorych ogółem, a >26. r.ż. 48,9%

²² W tym chorzy >18. r.ż. 34,7%

Badanie	Typ badania	Ocena badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ¹¹	Interwencja (EMI w ramach profilaktyki)	Komparator
				w ramach badań porejestacyjnych.		podawaniu przez 4 tyg. dawki inicjującej 3 mg/ kg m.c./ tydz.	

*w celu wykluczenia błędu związanego z wpływem rozwoju pandemii *COVID-19* na zmiany społeczne oraz świadczenie opieki zdrowotnej, okres obserwacji w analizie głównej został ograniczony

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

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.5. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 4.

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

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

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Escobar 2023a	<p>ABR obliczono na podstawie epizodów krwawienia zidentyfikowanych z wykorzystaniem wniosków o ocenę, leczenie lub zabieg związany z leczeniem krwawienia. Listę 535 kodów ICD²³ wykorzystywanych do identyfikacji epizodów krwawienia związanych z hemofilią A w podstawowym rozpoznaniu ustalono na podstawie przeglądu zapisów diagnostycznych odnotowanych w hemofilii A i zweryfikowano je na podstawie literatury.</p> <p>Epizod krwawienia, określane w tym badaniu jako krwawienie rozliczone (ang. <i>billed bleed</i>), zdefiniowano jako zdarzenie krwawienia, które skutkowało kontaktem chorego z systemem opieki zdrowotnej (ocena, leczenie lub zabieg), w przypadku którego złożono wniosek o ubezpieczenie medyczne za świadczone usługi. Roszczenia związane z krwawieniem mogły być zgłaszane w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych i zostały pogrupowane według lokalizacji (części ciała). Roszczenia związane z krwawieniem w tej samej lokalizacji w ciągu 7 dni zostały zgrupowane jako jeden epizod, a te w różnych lokalizacjach zostały uznane za oddzielne epizody.</p>		
Występowanie krwawień	HAVEN 3	<p>Częstość występowania krwawień (leczonych i nieleczonych) była drugorzędowym punktem końcowym.</p> <p>Ocenę krwawień przeprowadzono również w podziale m.in. na krwawienia spontaniczne czy krwawienia urazowe.</p> <p>Krwawienia spontaniczne: jeśli chory odnotuje krwawienie, gdy nie ma znanego czynnika przyczyniającego się, tj. określony uraz, poprzedzająca "forsowna" aktywność lub "nadmierna" aktywność. Określenie, co stanowi "forsowną" lub "nadmierną" aktywność, zależy od uznania chorego.</p>	Im niższa częstość występowania krwawień tym skuteczniejsze leczenie.	

²³ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Krwawienia urazowe: jeśli chory odnotowuje krwawienie, gdy istnieje znana lub przypuszczalna przyczyna krwawienia. Na przykład, jeśli chory ćwiczył "intensywnie", a następnie wystąpiło krwawienie przy braku jakiegokolwiek oczywistego urazu, krwawienie zostałoby zarejestrowane jako krwawienie urazowe, ponieważ chociaż nie doszło do urazu, poprzedzała je "intensywna" aktywność;		
Ustąpienie krwawień w stawach docelowych	HAVEN 3	Ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako ≤ 2 spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni (definicja 1). Alternatywna definicja obejmowała wyłącznie ≤ 2 spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni (definicja 2). Stawy docelowe definiowano jako główne stawy (np. biodrowe, łokciowe, nadgarstkowe, barkowe, kolanowe i skokowe), w których wystąpiły ≥ 3 krwawienia do tego samego stawu w czasie ostatnich 24 tygodni przed przystąpieniem do badania.		
Kwestionariusz Haem-A-QoL	HAVEN 3 HAVEN 4	Haem-A-QoL to zwalidowany kwestionariusz zaprojektowany w celu oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia u dorosłych chorych na hemofilię A. Kwestionariusz ten zawiera 10 domen (46 pytań). Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych.	Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. Zmiana ujemna względem wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia.	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 [Mahlangu 2018].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Kwestionariusz EQ-5D-5L	HAVEN 3	W badaniu <i>HAVEN 3</i> oceniano stan zdrowia chorych za pomocą wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności (ang. <i>index utility score</i>) w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L. W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L wynik na wizualnej skali analogowej mieści się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia).	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. Zmiana dodatnia względem wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za MCID u chorych na hemofilię A bez inhibitora.
Zadowolenie z leczenia	HAVEN 3	W badaniu <i>HAVEN 3</i> w ramach eksploracyjnej oceny skuteczności EMI oceniano preferowanie przez chorych terapii z zastosowaniem EMI względem poprzednio stosowanego leczenia czynnikiem VIII podawanym „na żądanie” lub w ramach profilaktyki. Ocenę wykonano na podstawie wyników ankiety EmiPref, uzupełnionej przez chorych w grupie A, B i D w 17. tygodniu trwania badania. W ramach ankiety chorzy początkowo zostali zapytani o to jaką terapię wolą – poprzednio stosowane leczenie, nową terapię stosowaną w badaniu czy też nie mają preferencji odnośnie terapii. W przypadku chorych którzy wybrali jedną z dwóch pierwszych opcji, poproszono ich o wypisanie 3 powodów swojego wyboru. Następnie chorzy mogli samodzielnie opisać swoje doświadczenie związane ze stosowaniem emicizumabu. Ocena satysfakcji ze stosowanego leczenia w badaniu <i>HAVEN 3</i> była prowadzona w grupie D przy zastosowaniu kwestionariusza SQ-ISHI. W ramach kwestionariusza oceniono 15 pozycji. Ocena w badaniu prowadzona była w chwili rozpoczęcia badania i następnie w 21. lub 25. tygodniu po rozpoczęciu terapii EMI. W badaniu raportowano również częstość występowania istotnej klinicznie poprawy (zmiana o ≥ 2 pkt.) w 21./25. tygodniu leczenia względem wartości początkowych wg SQ-ISHI.	Im wyższa częstość preferowania danego leczenia wg EmiPref tym wyższa korzyść z jego stosowania. W domenach 1-11 wg SQ-ISHI zmiana ujemna oznacza poprawę, w domenach 12-15 wg SQ-ISHI zmiana dodatnia oznacza poprawę.	Ocena zadowolenia chorego z leczenia jest ważna w analizowanym problemie zdrowotnym, gdyż warunkiem skutecznej terapii w hemofilii jest przestrzeganie przez chorych zaleceń odnośnie stosowanej terapii. Im większe zadowolenie chorych z leczenia, tym większe jest prawdopodobieństwo, iż chory będzie stosował leczenie zgodnie z zaleceniami. W skali SQ-ISHI jako istotną klinicznie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				zmianę uznaje się zmianę o ≥ 2 pkt.
Hospitalizacja	HAVEN 3	W badaniu oceniano średnią liczbę dni hospitalizacji w czasie randomizowanej fazy badania.	Im niższa średnia liczba dni hospitalizacji tym wyższa skuteczność leczenia.	Hospitalizacje pediatryczne są ściślej związane z powikłaniami hemofilii lub jej leczenia, a głównymi przyczynami przyjęć
Zabiegi chirurgiczne	HAVEN 3	W badaniu oceniano częstość konieczności przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych i procedur.	Im niższa częstość przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych tym wyższa skuteczność leczenia.	są m.in. krwawienia do stawów, w związku z tym konieczność hospitalizacji wpływa na funkcjonowanie i jakość życia chorych [Day 2022].
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	HAVEN 3	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

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

3.6.3. Ocena jakości informacji

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

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

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

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


Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *HAVEN 3* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie <i>HAVEN 3</i>
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Chorych randomizowano do grup w stosunku 2:2:1. Czynnikiem stratyfikującym była liczba krwawień w czasie ostatnich 24 tyg. (<9 lub ≥9).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	<p>Randomizację przeprowadzono za pomocą IVRS/IWRS (ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>

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

4. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Hemlibra®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 17);
- jako nadrzędne źródło danych dla badania *HAVEN 3* traktowano publikację pełnotekstową *Mahlangu 2018*, natomiast dokument *EMA 2019* oraz publikacje *Callaghan 2021*, *Skinner 2021*, *Kempton 2021* oraz *ab konf Mahlangu 2023* jako uzupełniające źródła danych;
- wyniki dotyczące oceny skuteczności z badania *HAVEN 3* dla grupy D przedstawione wyłącznie po zastosowaniu EMI (tj. bez porównawczych wyników po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego). Wyjątek stanowią dane dla grupy D dotyczące zadowolenia z leczenia, gdyż dane te odnoszą się do oceny względem terapii uprzednio stosowanych przez chorych;
- ekstrahowano dane zagregowane dla:
 - danych długookresowych dotyczących jakości życia z badania *HAVEN 3* oraz *HAVEN 4* (publikacja *Skinner 2021*). Dane do oceny jakości życia odcięto 4.10.2018 r. (badanie *HAVEN 3*) oraz 11.10.2018 r. (badanie *HAVEN 4*);
 - danych długookresowych z badania *HAVEN 3* dla wszystkich grup z badania (grupa A, B, C, D) dot. oceny krwawień,
- nie odczytywano danych z wykresów;
- uwzględniając charakterystykę populacji docelowej, formalnie czynniki VII nie stanowią komparatora dla emicizumabu, jednak w celu pełnego zobrazowania wartości klinicznej EMI postanowiono uwzględnić w opracowaniu wyniki z badania *HAVEN 3* również dla takiego porównania;
- nie ekstrahowano danych dotyczących parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych;
- w przypadku danych umożliwiających samodzielne obliczenie wartości parametrów OR i RD – dokonywano takich obliczeń wykorzystując program RevMan 5.3. Parametry

te opisują dane nieskorygowane i przedstawione zostały w standardowej w tabeli wynikowej;

- wartości SD obliczano samodzielnie na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji;
 - w przypadku danych dychotomicznych z dokumentu *EMA 2019* dla których w badaniu nie wskazano wartości N (liczba chorych w grupie) wartość N obliczano na podstawie dostępnych wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) oraz odsetka;
 - z badań obserwacyjnych ekstrahowano wyłącznie wyniki dotyczące zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem, ze szczególnym wyodrębnieniem wyników dla dorosłych chorych;
 - wykaz poszczególnych punktów końcowych ekstrahowanych z poszczególnych badań i źródeł danych zaprezentowano w załączniku 13.5.
-

5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)²⁴ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

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

²⁴ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących istotną klinicznie poprawę w wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL – demona zdrowia fizycznego w czasie 25 tygodni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 7,60 (95% CI: 1,47; 39,29), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 7,60 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,42 (95% CI: 0,17; 0,66), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 42% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania ciężkiego zdarzenia niepożądanego w okresie obserwacji parametr OR wyniósł 1,59 (95% CI: 0,15; 16,52), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 159% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,03 (95% CI: -0,11; 0,17), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 3% wyższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest nieistotna statystycznie.

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

6. Ocena skuteczności emicizumabu

6.1. HAVEN 3

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

- chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, stosujący w badaniu *HAVEN 3* emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydzień w ramach profilaktyki (grupa A) lub w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (grupa B) vs grupa C (chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, nie stosujący w badaniu *HAVEN 3* profilaktyki);
- grupa D (chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki, otrzymujący w badaniu *HAVEN 3* emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydzień w ramach profilaktyki) – analizy wyników po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki vs wyniki po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego²⁵.

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

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

- 29,6 (17,3; 49,6) tygodnia w grupie A;
- 31,3 (7,3; 50,6) tygodnia w grupie B;
- 24,0 (14,4; 25,0) tygodnie w grupie C;
- 33,7 (20,1; 48,6) tygodnia w grupie D;

²⁵ Wyniki dotyczące oceny skuteczności z badania *HAVEN 3* dla grupy D przedstawione wyłącznie po zastosowaniu EMI (tj. bez porównawczych wyników po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego). Wyjątek stanowią dane dla grupy D dotyczące zadowolenia z leczenia, gdyż dane te odnoszą się do oceny względem terapii uprzednio stosowanych przez chorych.

- 30,1 (5,0; 45,1) tygodnia w grupie chorych stosujących koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym²⁶.

Dodatkowo do raportu włączono wyniki zagregowane dla:

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

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

- roczny wskaźnik krwawień²⁷;
- występowanie krwawień;
- ustąpienie krwawień stawowych;
- jakość życia;
- zadowolenie z leczenia;
- hospitalizacja;
- zabiegi chirurgiczne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1.1. Roczny wskaźnik krwawień

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *HAVEN 3* była porównawcza ocena współczynnika występowania krwawień leczonych z zastosowaniem czynnika VIII dla grupy A vs C oraz grupy B vs C, dla okresu leczenia wynoszącego co najmniej 24 tygodnie. Pierwotną

²⁶ Początek okresu oceny skuteczności definiowano dla każdego chorego jako pierwszy dzień, dla którego dostępne były dane. Koniec okresu oceny skuteczności definiowano w grupie A i B jako dzień odcięcia danych lub przerwania leczenia, a w grupie C jako dzień przed podaniem pierwszej dawki EMI w ramach profilaktyki lub dzień przerwania leczenia. W badaniu nieinterwencyjnym okres ten definiowano jako czas od dnia aktywacji przenośnego urządzenia służącego do oceny krwawień do dnia wycofania się z badania lub jego zakończenia (zależnie od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze)

²⁷ Wyniki dla porównania rocznego wskaźnika leczonych krwawień w grupie A vs C i B vs C stanowią w badaniu *HAVEN 3* pierwszorzędowny punkt końcowy.

analizę dla wskaźnika leczonych krwawień wykonano w badaniu, gdy ostatni zrandomizowany chory i co najmniej 40 chorych z grupy D ukończyło 24. tydzień udziału w badaniu lub wycofało się z badania (zależnie od tego które ze zdarzeń wystąpiło wcześniej). U 3 chorych, którzy wycofali się z badania okres obserwacji był krótszy niż 24 tygodnie.

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

6.1.1.1. Grupa A vs C

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

Podobne wyniki w odniesieniu do rocznego wskaźnika leczonych krwawień wykazano także w przypadku większości rozpatrywanych w badaniu podgrup chorych. We wszystkich analizowanych podgrupach, dla których możliwe było przedstawienie rocznego wskaźnika leczonych krwawień (w tym w podgrupie chorych, u których wskaźnik krwawień 24 tyg. przed rozpoczęciem badania wynosił co najmniej 9., chorych rasy białej czy chorych, u których występowały osłabione stawy w chwili rozpoczęcia badania) był on zdecydowanie niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej EMI. Wyniki w podgrupach zaprezentowano w załączniku 13.1.

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

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Roczny wskaźnik krwawień

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

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

**dane przedstawione przez autorów publikacji

6.1.1.2. Grupa B vs C

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

Tak jak w przypadku chorych stosujących EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz., podobne wyniki w odniesieniu do rocznego wskaźnika leczonych krwawień wykazano także w przypadku większości rozpatrywanych w badaniu podgrup chorych. Szczegółowe wyniki w podgrupach zaprezentowano w załączniku 13.1.

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Roczny wskaźnik krwawień

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

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

**dane przedstawione przez autorów publikacji

6.1.1.3. Grupa D vs wyniki z badania nieinterwencyjnego

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

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

Szczegółowe dane przedstawiono w poniżej.

Tabela 8.
Roczny wskaźnik krwawień

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

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

**dane przedstawione przez autorów publikacji

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

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

W niniejszym opracowaniu uwzględniono również wyniki zbiorcze dla wszystkich grup leczonych emicizumabem w ramach badania *HAVEN 3*, które obejmowały długi okres obserwacji. Dane dla analizy długookresowej odcięto 15.05.2020 roku (*Callaghan 2021*) oraz 12.05.2022 roku (*ab. konf. Mahlangu 2023*). Upřednio zaprezentowano dane dot. analizy pierwotnej zostały odcięte 15 września 2017 roku.

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

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

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

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 9.
Roczny wskaźnik krwawień

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

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

6.1.2. Występowanie krwawień

6.1.2.1. Grupa A vs C

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

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

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

Niskie wartości parametru NNT²⁸ tj. wynoszące 2-3, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

²⁸ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Tabela 10.
Częstość występowania krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Krwawienia leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	33 (91,7)	36	1 (5,6)	18	187,00 (18,06; 1936,62)	0,86 (0,72; 1,00)	2 (1; 2)	TAK
	Brak krwawień		20 (55,6)		0 (0,0)		10,36 (3,25; 33,08)	0,56 (0,38; 0,73)	2 (2; 3)	TAK
Wszystkie krwawienia										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	31 (86,1)	36	1 (5,6)	18	105,40 (11,37; 977,29)	0,81 (0,65; 0,96)	2 (2; 2)	TAK
	Brak krwawień		18 (50,0)		0 (0,0)		9,10 (2,77; 29,89)	0,50 (0,32; 0,68)	2 (2; 4)	TAK
Krwawienia spontaniczne, leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	34 (94,4)	36	7 (38,9)	18	26,71 (4,82; 148,03)	0,56 (0,32; 0,79)	2 (2; 4)	TAK
	Brak krwawień		24 (66,7)		4 (22,2)		7,00 (1,89; 25,93)	0,44 (0,20; 0,69)	3 (2; 5)	TAK
Krwawienia do stawów, leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3 (Mahlangu 2018)</i>	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	34 (94,4)	36	3 (16,7)	18	85,00 (12,85; 562,38)	0,78 (0,59; 0,97)	2 (2; 2)	TAK
	Brak krwawień		21 (58,3)		0 (0,0)		11,12 (3,52; 35,12)	0,58 (0,41; 0,76)	2 (2; 3)	TAK

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

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

6.1.2.2. Grupa B vs C

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

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

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

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 11.
Częstość występowania krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Krwawienia leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3</i> (<i>Mahlangu 2018</i>)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	33 (94,3)	35	1 (5,6)	18	280,50 (23,71; 3318,66)	0,89 (0,76; 1,02)	2 (1; 2)	TAK
	Brak krwawień		21 (60,0)		0 (0,0)		11,71 (3,70; 37,04)	0,60 (0,42; 0,78)	2 (2; 3)	TAK
Wszystkie krwawienia										
<i>HAVEN 3</i> (<i>Mahlangu 2018</i>)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	30 (85,7)	35	1 (5,6)	18	102,00 (10,99; 946,65)	0,80 (0,64; 0,96)	2 (2; 2)	TAK
	Brak krwawień		14 (40,0)		0 (0,0)		7,53 (2,10; 27,01)	0,40 (0,22; 0,58)	3 (2; 5)	TAK
Krwawienia spontaniczne, leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3</i> (<i>Mahlangu 2018</i>)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	35 (100,0)	35	7 (38,9)	18	108,87 (5,76; 2057,12)	0,61 (0,39; 0,83)	2 (2; 3)	TAK
	Brak krwawień		31 (88,6)		4 (22,2)		27,13 (5,92; 124,37)	0,66 (0,44; 0,88)	2 (2; 3)	TAK
Krwawienia do stawów, leczone czynnikiem VIII										
<i>HAVEN 3</i> (<i>Mahlangu 2018</i>)	0-3 krwawienia	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	34 (97,1)	35	3 (16,7)	18	170,00 (16,32; 1770,63)	0,80 (0,62; 0,99)	2 (2; 2)	TAK
	Brak krwawień		26 (74,3)		0 (0,0)		18,47 (5,99; 56,98)	0,74 (0,58; 0,90)	2 (2; 2)	TAK

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

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

6.1.2.3. Grupa D vs wyniki z badania nieinterwencyjnego

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

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

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 12.
Częstość występowania krwawień

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

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

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

Odsetek chorych z brakiem krwawień w pierwszych 24. tyg. leczenia wyniósł 62,8%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami wyniósł 30,4%. W kolejnych interwałach czasowych obejmujących okres 24. tyg. raportowano wzrost odsetka chorych z brakiem krwawień.

W 5-letnim horyzoncie czasowym u ok. 85% chorych obserwowano brak krwawień.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 13.
Częstość występowania krwawień

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Grupa A,B, C i D	
			n ^a (%)	N
HAVEN 3 (Callaghan 2021)	1-24 tyg.	0-3 krwawienia	45 (30,4)	148
		Brak krwawień	93 (62,8)	148
	25-48. tyg.	0-3 krwawienia	35 (24,3)	144
		Brak krwawień	105 (72,9)	144
	49.-72. tyg.	0-3 krwawienia	32 (22,9)	140
		Brak krwawień	104 (74,3)	140
	73-96 tyg.	0-3 krwawienia	25 (19,1)	131
		Brak krwawień	104 (79,4)	131
	97.-120. tyg.	0-3 krwawienia	19 (18,3)	104
		Brak krwawień	83 (79,8)	104
	121.-144. tyg.	0-3 krwawienia	14 (15,7)	89
		Brak krwawień	73 (82)	89
	145.-168. tyg.	0-3 krwawienia	10 (20,8)	48
		Brak krwawień	38 (79,8)	48
	169.-192. tyg.	0-3 krwawienia	n/n	0
		Brak krwawień	n/o	0
HAVEN 3 (ab. konf. Mahlangu 2023)	241-264 tyg.	Brak krwawień	49 (84,5)	58

^a Liczba chorych obliczona na podstawie %

6.1.3. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych

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

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

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

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 14.
Ustąpienie krwawień w stawach docelowych

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

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

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

^c Całkowita liczba stawów docelowych podlegających ocenie.

6.1.4. Jakość życia

6.1.4.1. Kwestionariusz Haem-A-QoL

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

jakość życia chorych. Zmianę wyniku w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego²⁹ o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną.

6.1.4.2. Średni wynik w 25. tyg.

Według danych wskazanych w dokumencie *EMA 2019*, w 25. tygodniu badania *HAVEN 3* średni ogólny wynik kwestionariusza Haem-A-QoL i wynik dla domeny zdrowia fizycznego w grupie stosującej EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki był niższy (co oznacza lepszy stan fizyczny chorych) niż w grupie bez profilaktyki. Obserwowana w badaniu *HAVEN 3* różnica w skorygowanych wartościach średnich dla wyniku ogólnego oraz dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tyg. trwania badania względem grupy niestosującej profilaktyki wynosiła odpowiednio 5,91 i 12,51 punktów i różnica ta nie była istotna statystycznie (według danych wskazanych przez autorów publikacji)³⁰.

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

²⁹ Według informacji wskazanych w *ChPL Hemlibra®* domena ta dotyczy oceny bolesnych obrzęków, obecności bólu stawów, bólu podczas poruszania, trudności z chodzeniem na duże odległości i potrzeby dłuższego czasu na przygotowanie się

³⁰ W związku z brakiem wykazania istotnej statystycznie różnicy między grupami, testowanie istotności statystycznej dla punktów końcowych umieszczonych niżej w hierarchii nie zostało wykonane w badaniu *HAVEN 3*

co 2 tyg. w ramach profilaktyki, różnica między grupami była nieistotna statystycznie dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego³¹.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

³¹ Z uwagi na zastosowaną w badaniu procedurę testowania hierarchicznego dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tyg.

Tabela 15.

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

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

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

Tabela 16.

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

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

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

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

[^]Z uwagi na zastosowaną w badaniu procedurę testowania hierarchicznego dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tyg.

6.1.4.3. Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia

Zmianę wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego³² o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2019* poprawę tj. obniżenie ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego częściej odnotowywano w grupie A i B niż w grupie niestosującej profilaktyki. Różnice między grupami były jednak nieistotne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

³² Według informacji wskazanych w *ChPL Hemlibra®* domena ta dotyczy oceny bolesnych obrzęków, obecności bólu stawów, bólu podczas poruszania, trudności z chodzeniem na duże odległości i potrzeby dłuższego czasu na przygotowanie się

Tabela 17.

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

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

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

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

***z uwagi na procedurę testowania hierarchicznego

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

Tabela 18.

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

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

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

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

***z uwagi na procedurę testowania hierarchicznego

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

6.1.4.4. Kwestionariusz Haem-A-QoL – wyniki zbiorcze z badań HAVEN 3 i HAVEN 4

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

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

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

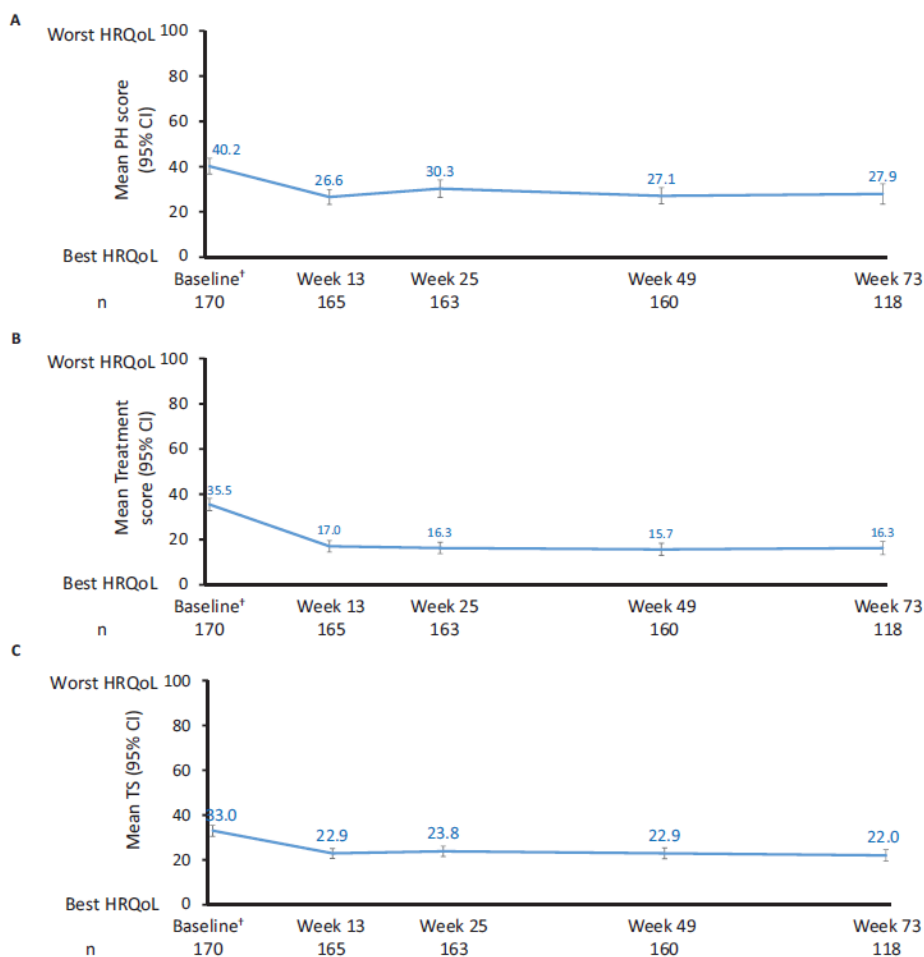
Poprawa w wynikach zdrowia psychicznego była również obserwowana w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaju wcześniejszego leczenia, schemat dawkowania EMI, częstość krwawień, ABR, AJBR i liczbę stawów docelowych na początku badania (Tabela 17).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 19.
Średnia zmiana wyniku wg Haem-A-QoL na podstawie zbiorczej analizy z badań HAVEN 3-4

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

Tabela 20. Średni wynik kwestionariusz Haem-A-QoL



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

Źródło: Skinner 2021

Tabela 21.

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

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

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

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

6.1.4.5. Kwestionariusz EQ-5D-5L

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

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

Poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 22.

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

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

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

Tabela 23.

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

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

*na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

6.1.5. Zadowanie z leczenia

Ocena zadowolenia chorego z leczenia jest ważna w analizowanym problemie zdrowotnym, gdyż warunkiem skutecznej terapii w hemofilii jest przestrzeganie przez chorych zaleceń odnośnie stosowanej terapii.

Im większe zadowolenie chorych z leczenia, tym większe jest prawdopodobieństwo, iż chory będzie stosował leczenie zgodnie z zaleceniami.

6.1.5.1. Ocena w ramach ankiety EmiPref

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

Ankieta EmiPref została wypełniona ogółem przez 95 (70,9%) ze 134 chorych w grupach A, B i D³³. Spośród wszystkich chorych biorących udział w ankiecie, terapia EMI była preferowana względem poprzednio stosowanego leczenia czynnikiem VIII podawanym „na żądanie” lub w ramach profilaktyki przez 89 (93,7%) chorych (w tym 27 chorych z grupy A, 17 chorych z grupy B i 45 chorych z grupy D). Jedynie 2 (2,1%) chorych wskazało, iż wolało poprzednio stosowane leczenie.

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

³³ W części ośrodków badacze nie zostali powiadomieni o osobnej ocenie w 17. tygodniu

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref

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

*chorzy, którzy udzielili odpowiedzi w ankiecie

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

6.1.5.2. Ocena w ramach kwestionariusza SQ-ISHI

6.1.5.2.1. Średni wynik wg SQ-ISHI

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

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

Chorzy po rozpoczęciu leczenia emicizumabem (wyniki zbierano dla 21. lub 25. tyg.) zgłaszali mniejsze trudności związane z leczeniem, mniejszy wpływ leczenia na oceniane aspekty życia, mniejszy niepokój oraz wyższe zaufanie do leczenia i wyższą satysfakcję z leczenia. Ogólna satysfakcja z leczenia w 24./25 tyg. wzrosła do wartości 8,8 (95% CI: 8,4; 9,3).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 25.
Ocena satysfakcji z leczenia wg SQ-ISHI

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

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

6.1.5.2.2. Klinicznie istotna poprawa

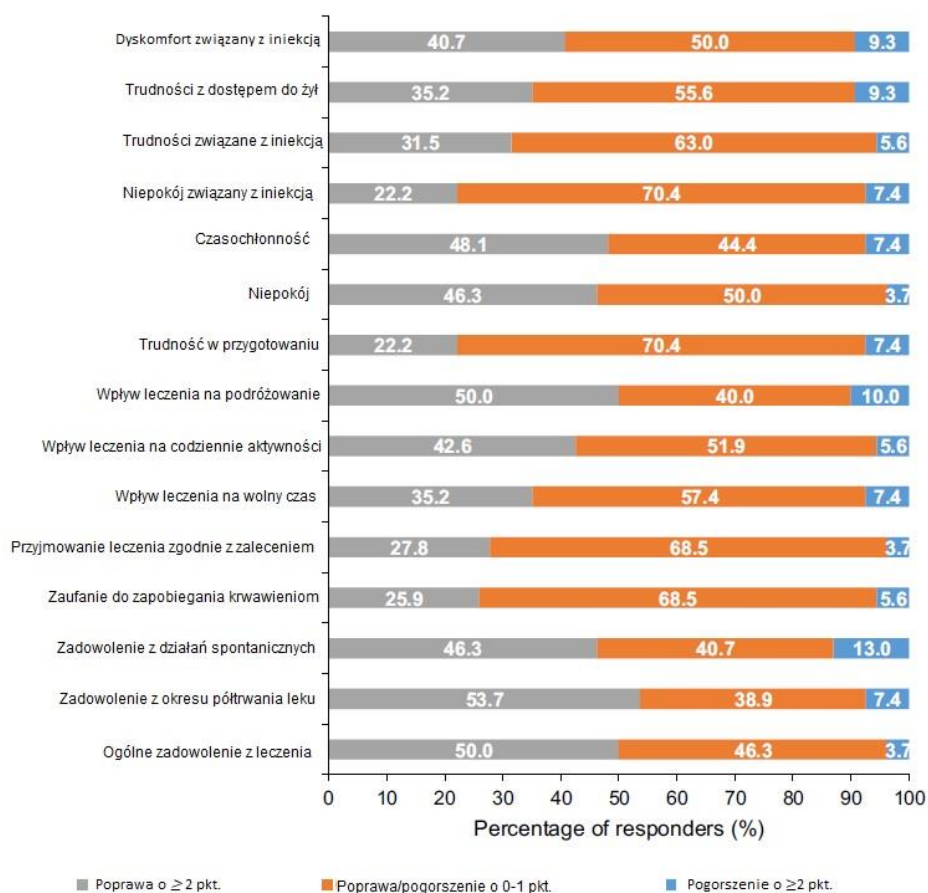
Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy (zmiana o ≥ 2 pkt.) w 21./25. tygodniu leczenia względem wartości początkowych wg SQ-ISHI była najwyższa w domenach oceniających: zadowolenie z okresu półtrwania leku (54% chorych), ogólne zadowolenie z leczenia (50% chorych), wpływ leczenia na podróżowanie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

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

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

Szczegółowe wyniki zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 3.
Zmiana wyniku wg SQ-ISHI



MCD ≥ 2 pkt., Źródło: Kempton 2021

6.1.6. Hospitalizacja

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 26.
Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa A vs C)

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

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

**ang. *mean difference* – różnica średnich

Tabela 27.
Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa B vs C)

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

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

6.1.7. Zabiegi chirurgiczne

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

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

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 28.
Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa A vs C)

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

Tabela 29.
Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa B vs C)

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

6.2. Escobar 2023

6.2.1. Krwawienia

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

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

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

- **ABR** (roczny wskaźnik wszystkich krwawień): 0,25 (0,69) **vs** 0,20 (0,72); p=0,4456;
- **ASBR** (roczny wskaźnik krwawień spontanicznych): 0,23 (0,68) **vs** 0,18 (0,71); p=0,5173
- **ASJBR** (roczny wskaźnik krwawień spontanicznych do stawów): 0,18 (0,60) **vs** 0,18 (0,71); p=0,9630;
- **ATBR** (roczny wskaźnik krwawień urazowych): 0,02 (0,09) **vs** 0,01 (0,09); p=0,4388;
- **ATJBR** (roczny wskaźnik krwawień urazowych do stawów): 0,00 (0,03) **vs** 0,01 (0,06); p=0,4758.

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

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 30.
Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania *Escobar 2023*

Parametr	Przed leczeniem EMI	N	Po leczeniu EMI	N	p-wartość	
Liczba wszystkich krwawień, n	82	131	45	131	0,9491	
ABR, średnia (SD)	0,25 (0,69)	131	0,20 (0,72)	131	0,4456	
ASBR, średnia (SD)	0,23 (0,68)	131	0,18 (0,71)	131	0,5173	
ASJBR, średnia (SD)	0,18 (0,60)	131	0,18 (0,71)	131	0,9630	
ATBR, średnia (SD)	0,02 (0,09)	131	0,01 (0,09)	131	0,4388	
ATJBR, średnia (SD)	0,00 (0,03)	131	0,01 (0,06)	131	0,4758	
ABR w grupie 18.-26. r.ż., średnia (SD)	0,35 (0,75)	22	0,28 (0,73)	22	0,7320	
ABR w grupie >26. r.ż., średnia (SD)	0,21 (1,00)	64	0,17 (0,46)	64	0,6927	
ABR w grupach wg wyniku CCI, średnia (SD)	0	0,25 (0,72)	b/d	0,20 (0,74)	b/d	0,5850
	1	0,14 (0,29)	b/d	0 (0,00)	b/d	0,1079
	2	1,01 (0,26)	b/d	0,86 (1,49)	b/d	0,8773
	3+	0,17 (0,16)	b/d	0,17 (0,30)	b/d	0,9956
ABR w grupach wg ubezpieczenia, średnia (SD)	Komercyjne	0,14 (0,34)	70	0,26 (0,90)	70	0,1824
	Medicaid	0,43 (1,00)	50	0,16 (0,45)	50	0,0560
	Medicare	0,16 (0,39)	11	0 (0,0)	11	0,2045

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

CCI: ang. *Charlson Comorbidity Index* – indeks chorób współistniejących Charlson

Tabela 31.
Ocena liczby krwawień na podstawie badania *Escobar 2023*

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

Parametr	Przed leczeniem EMI		Po leczeniu EMI		IS
	Liczba krwawień, n	% krwawień	Liczba krwawień, n	% krwawień	p-wartość
Do układu moczowo-płciowego	0	0	0	0	n/d
Do jam ciała	1	11	0	0	n/d
Okoloporodowe	0	0	0	0	n/d
Twarzowe	1	11	0	0	n/d
Inne	3	33	1	33	n/d

6.3. Escobar 2023a

6.3.1. Krwawienia

W badaniu obserwacyjnym, retrospektywnym *Escobar 2023a* przedstawiono wyniki w czasie stosowania czynników FVIII oraz po zmianie leczenia czynnikami FVIII na emicizumab. Wyniki pozyskano z baz *IBM MarketScan Research Commercial Claims and Encounters* oraz bazy *IBM Multi-State Medicaid* w USA.

W celu zwiększenia wiarygodności wyników, okres obserwacji chorych został dopasowany tak, aby okres leczenia czynnikami FVIII był równy okresowi leczenia EMI. Średni okres obserwacji u chorych wyniósł 0,87 roku.

Średni (SD) roczny wskaźnik krwawień w zależności od grupy chorych wyniósł odpowiednio przed leczeniem EMI vs po leczeniu EMI:

- **ABR ogółem** (roczny wskaźnik wszystkich krwawień): 0,52 (1,00) vs 0,62 (1,37); p=0,83;
- **ABR w grupie chorych >18. r.ż.:** 0,53 (1,05) vs 0,82 (1,93);
- **ABR w analizie wrażliwości** (z uwzględnieniem okresu po rozpoczęciu pandemii COVID-19): 0,67 (1,34) vs 0,65 (1,53);
- **ABR u chorych ubezpieczonych komercyjnie:** 0,38 (0,84) vs 0,66 (1,77);
- **ABR u chorych ubezpieczonych przez Medicaid:** 0,63 (1,10) vs 0,60 (0,96).

Powyższe wyniki wskazują, na niejednoznaczny wpływ zmiany leczenia profilaktycznego na częstość występowania krwawień u chorych. W populacji ogółem oraz u chorych powyżej 18. roku życia, raportowano wyższy ABR po zmianie profilaktyki krwawień na emicizumab, niemniej różnice nie były istotne statystycznie (populacja ogółem).

Redukcję ABR po zmianie terapii na EMI raportowano na podstawie analizy wrażliwości, uwzględniającej okres obserwacji po rozpoczęciu pandemii COVID-19. Autorzy badania wskazują, jednakże na możliwy wpływ czynników zakłócających, tj. czynniki społeczne, wpływające na świadczenia opieki zdrowotnej u chorych, dlatego też wyniki te należy traktować z pewnym ograniczeniem.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 32.
Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania *Escobar 2023a*

Parametr	Przed leczeniem EMI	N	Po leczeniu EMI	N	p-wartość
Populacja ogółem					
ABR, średnia (SD)	0,52 (1,00)	101	0,62 (1,37)	101	p=0,83
ABR w grupie >18. r.ż., średnia (SD)	0,53 (1,05)	35	0,82 (1,93)	35	b/d
ABR w grupach wg ubezpieczenia, średnia (SD)	Komercyjne	44	0,66 (1,77)	44	b/d
	Medicaid	57	0,60 (0,96)	57	b/d
Analiza wrażliwości (z włączeniem chorych po rozpoczęciu pandemii COVID-19)					
ABR, średnia (SD)	0,67 (1,34)	152	0,65 (1,53)	152	b/d

6.4. ab. konf. Wall 2023

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

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

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

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 33.
Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego *Wall 2023*

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

¹Liczba chorych, u których raportowano krwawienia

Tabela 34.
Ocena skuteczności emicizumabu u chorych z krwawieniami do stawów wg kryteriów ISTH na podstawie abstraktu konferencyjnego *Wall 2023*

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

¹Liczb chorych obliczona na podstawie odsetka

6.5. ab. konf. Hay 2022

W abstrakcie konferencyjnym *Hay 2022* przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego z udziałem chorych leczonych emicizumabem od 01.08.2019 r. do 30.03.2021 r. w ramach praktyki klinicznej w UK. Poniżej przedstawiono wyniki dla chorych w wieku ≥ 18 r.ż.³⁴ Porównanie przeprowadzono względem wcześniejszej profilaktyki czynnikami FVIII.

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

³⁴ Dane dla chorych poniżej 18. r.ż. nie zostały uwzględnione w raporcie gdyż populacja docelowa obejmuje tylko chorych dorosłych

Mediana rocznego wskaźnika krwawień (ABR) oraz rocznego wskaźnika krwawień do stawów (AJBR) po leczeniu EMI uległa istotnej statystycznie redukcji. Wartość wskaźnika krwawień przedstawiono poniżej:

- mediana ABR uległa redukcji z wartości 6,6 (5,4; 8,1) do 0,8 (0,6; 1,1);
- mediana AJBR uległa redukcji z wartości 2,7 (0,5; 7,3) do 0,0 (0,0; 0,9).

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

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

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 35.
Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego Hay 2022

Parametr	Wiek ≥ 18 r.ż.	
	Przed leczeniem EMI ¹	Po leczeniu EMI
Liczba chorych	259*	
ABR, mediana (IQR)	6,6 (5,4; 8,1)	0,8 (0,6; 1,1) ²
AJBR, mediana (IQR)	2,7 (0,5; 7,3)	0,0 (0,0; 0,9) ²
ASBR, mediana (IQR)	0,6 (0,0; 2,6)	0,0 (0,0; 0,0),
Chorzy z brakiem krwawień wymagających leczenia [%]	30	68 ²
Zmiana ABR, mediana (IQR) ³	-3,4 (-8,0; 0,31)	

* w ab. konf. Hay 2022 podano wyłącznie liczbę chorych ogółem (dorośli i dzieci)

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

² $p < 0,001$ dla zmiany wewnątrz grupy

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

Tabela 36.
Ocena skuteczności emicizumabu u chorych z krwawieniami do stawów wg kryteriów ISTH na podstawie abstraktu konferencyjnego *Hay 2022*

Parametr	Brak zmiany leczenia na EMI	Zmiana leczenia na EMI
Liczba chorych	58	27
Liczba stawów docelowych, w obrębie których występuje krwawienie wg ISTH	44	88
Liczba chorych, u których zmniejszyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	24 (41,4)	18 (66,6)
p- wartość dla różnicy między grupami	p=0,02	
Liczba chorych, u których zwiększyła się liczba stawów docelowych, n ¹ (%)	20 (34,5)	2 (7,4)
p- wartość dla różnicy między grupami	p=0,02	

¹Liczba chorych obliczona na podstawie odsetka

6.6. ab. konf. Arcudi 2021

W abstrakcie konferencyjnym *Arcudi 2021* zaprezentowano wyniki badania obserwacyjnego z udziałem chorych po zmianie leczenia profilaktycznego na emicizumab. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

W podgrupie dorosłych chorych roczna częstość krwawień zmniejszyła się z 2,62 do 0,78 (o 70% względem okresu przed leczeniem EMI).

W czasie leczenia EMI, u 11 chorych nie stwierdzono krwawień. U 6 pozostałych chorych raportowano 11 krwawień w okresie obserwacji wnoszącym średnio 300 dni (w tym 5 krwawień u 1 chorego w czasie 6 miesięcy, u którego w .5 tygodniu leczenia rozwinęły się przeciwciała przeciw emicizumabowi).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 37.
Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego *Arcudi 2021*

Parametr	Wiek ≥18 r.ż.	
	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI
Liczba chorych	17	
Wiek, mediana (IQR) [lata]	48 (35, 60)	
ABR, mediana (95%CI)	2,62 (1,8; 3,4)	0,78 (0,32; 1,25)

Parametr	Wiek ≥18 r.ż.	
	Przed leczeniem EMI	Po leczeniu EMI
Chorzy z brakiem krwawień, n (%)	2 (11,8)	11 (64,7)

7. Ocena bezpieczeństwa emicizumabu

7.1. HAVEN 3

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

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

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

- 29,3 (17,3; 49,1) tygodnia w grupie A;
- 30,1 (6,1; 50,1) tygodnia w grupie B;
- 7,1 (0,1; 26,1) tygodnia w grupie C³⁵;
- 33,1 (18,0; 48,1) tygodnia w grupie D.

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

- zgon;
- zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (w tym ciężkie);

³⁵ dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI

-
- powstanie nowych inhibitorów.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

7.1.1.Emicizumab podawany w ramach profilaktyki

7.1.1.1. Zgon

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

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 38.

Częstość występowania zgonu u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki

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

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

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

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

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

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

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

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

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 39.

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

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

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

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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Emicizumab podawany w ramach profilaktyki							
			EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, a następnie niestosujących profilaktyki przez ≥24. tyg. badania HAVEN 3 (grupa C)*^		EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki (grupa D)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zdarzenia związane z nadwrażliwością układową, reakcjami anafilaktycznymi lub anafilaktoidalnymi	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	

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

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

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

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

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

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

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

7.1.1.3. Powstanie nowych inhibitorów

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

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 40.

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

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

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

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

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

7.1.2. Grupa A i B vs C

W publikacji *EMA 2019* przedstawiono porównawczą ocenę profilu bezpieczeństwa w grupach stosujących profilaktykę EMI względem grupy nieotrzymującej profilaktyki (porównanie grupa A i B vs C³⁶).

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

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

³⁶ dane w grupie C przedstawiono tylko dla okresu, w którym chorzy nie stosowali profilaktyki

Tabela 41.

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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa A)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	0 (0,0)	36	0 (0,0)	18	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	1 (2,8)*		1 (5,6)**		0,49 (0,03; 8,24)	-0,03 (-0,15; 0,09)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE

*rozluźnienie urządzenia ortopedycznego (3. stopień nasilenia)

**krwiak (3. stopień nasilenia)

Tabela 42.

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

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

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

**krwiak (3. stopień nasilenia)

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

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

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 43.
Profil bezpieczeństwa ogółem

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

*N obliczone na podstawie podanych wartości n i %

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

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

8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

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

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

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

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena leku Hemlibra® została wykonana na podstawie:

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

9.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Hemlibra*®

9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności obejmują następujące kwestie:

- **Identyfikowalność:** aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy odnotować w dokumentacji chorego nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego choremu.
- **Mikroangiopatia zakrzepowa** związana ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny. W badaniach klinicznych z udziałem chorych otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra® zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny przez 24 godziny lub więcej. Postępowanie w przypadku zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej obejmowało leczenie objawowe z zastosowaniem plazmaferezy i hemodializy lub bez. Chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® należy monitorować pod kątem wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania aPCC. Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z wysokim ryzykiem mikroangiopatii zakrzepowej (np. mających mikroangiopatię zakrzepową w historii medycznej lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus).
- **Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe** związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny. W badaniu

klinicznym u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® zgłaszano występowanie poważnych zdarzeń zakrzepowych, gdy chorzy otrzymywali średnio łączną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub dłużej. Żaden z przypadków nie wymagał leczenia przeciwzakrzepowego. Chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC.

- Wskazówki dotyczące stosowania leków omijających u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra®. Stosowanie leków omijających należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra®. Lekarze powinni omówić ze wszystkimi chorymi i (lub) ich opiekunami dokładne dawkowanie i harmonogram przyjmowania leku omijającego, jeśli jego stosowanie jest konieczne podczas profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®. Lek Hemlibra® zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza chorego. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®. Dawka i czas trwania leczenia lekiem omijającym będą zależeć od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego chorego. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Należy stosować się do wskazówek dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®.
- Immunogenność. Podczas badań klinicznych rzadko stwierdzano powstawanie neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi wraz ze zmniejszającym się stężeniem emicizumabu, co prowadzi do utraty skuteczności. Chorzy z klinicznymi objawami utraty skuteczności (np. zwiększenie częstości występowania przebijających zdarzeń krwotocznych) powinni być niezwłocznie poddani ocenie etiologicznej, a w przypadku podejrzenia neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi należy rozważyć inne możliwości leczenia.
- Wpływ emicizumabu na wyniki badań układu krzepnięcia. Emicizumab przywraca aktywność kofaktora tenazy w aktywowanym czynniku VIII (FVIIIa). Laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia, takie jak czas krzepnięcia po aktywacji oraz czas kaolinowo-kefalinowy, mierzą całkowity czas krzepnięcia, w tym czas potrzebny do aktywacji FVIII do FVIIIa przez trombinę. Takie testy oparte na wewnątrzpochodnej drodze aktywacji krzepnięcia ujawnią wyraźnie skrócony czas krzepnięcia pod wpływem emicizumabu, który nie wymaga aktywacji

przez trombinę. Nadmiernie skrócony czas wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia będzie następnie zakłócał wyniki wszystkich testów pojedynczych czynników wykonywanych w oparciu o aPTT³⁷, takich jak oznaczenie aktywności FVIII metodą jednostopniową. Jednak badania pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i mogą być stosowane w celu monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem podanych niżej aspektów dotyczących badań aktywności FVIII metodą chromogenną.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy emicizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ emicizumabu na laktację lub jego obecność w mleku kobiecym. Wiadomo, że ludzka IgG jest obecna w mleku kobiecym. Należy zdecydować, czy zakończyć karmienie

³⁷ ang. *partial thromboplastin time* – czas kaolinowo-kefalinowy

piersią, czy zakończyć/powstrzymać się od leczenia produktem Hemlibra®, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/ działań niepożądanych

Najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra® były mikroangiopatia zakrzepowa i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ chorych leczonych przynajmniej jedną dawką leku Hemlibra® były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,4%), ból stawów (14,2%) i głowy (14%).

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

Zestawienie niżej wymienionych działań niepożądanych opiera się na zbiorczych danych z pięciu badań klinicznych III fazy (badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 i BO39182 – HAVEN 4], badanie z udziałem osób ze wszystkich grup wiekowych [BO41423 – HAVEN 6] i badanie pediatryczne [BH29992 – HAVEN 2]), w których łącznie 444 chorych z hemofilią A otrzymało przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego Hemlibra® w ramach rutynowej profilaktyki. W badaniach uczestniczyło 307 (69,1%) osób dorosłych (w tej grupie dwie kobiety), 61 (13,7%) nastolatków (≥ 12 do < 18 lat), 71 (16,0%) dzieci (≥ 2 do < 12 lat) oraz pięcioro (1,1%) niemowląt i małych

dzieci (1 miesiąc do < 2 lat). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie we wszystkich badaniach wyniosła 32 tygodnie (zakres: 0,1 do 94,3 tygodnia).

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

Tabela 44.

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

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

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

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

9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Mikroangiopatia zakrzepowa

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, w trakcie leczenia emicizumabem zdarzenia mikroangiopatii zakrzepowej były zgłaszane u mniej niż 1% (3/444) chorych oraz u 9,7% (3/31) chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC. Wszystkie

3 zdarzenia wystąpiły, gdy podczas leczenia chorym podano przeciętnie skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej. Chorzy mieli małopłytkowość, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i ostre uszkodzenie nerek, bez dużego niedoboru aktywności ADAMTS13³⁸. Jeden chory wznowił przyjmowanie produktu leczniczego Hemlibra® po ustąpieniu mikroangiopatii zakrzepowej, nie obserwowano nawrotu mikroangiopatii zakrzepowej.

Zdarzenia zakrzepowe

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

Charakterystyka interakcji między emicizumabem a leczeniem aPCC w głównych badaniach klinicznych

Odnotowano 82 przypadki zastosowania aPCC³⁹ u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra®, z których osiem (10%) polegało na podaniu średniej skumulowanej ilości >100 j./kg m.c./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej; dwa z ośmiu przypadków wiązały się z wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych, a trzy z ośmiu przypadków – z wystąpieniem mikroangiopatii zakrzepowej.

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

³⁸ ang. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13* – białko rozcinające czynnik von Willebranda

³⁹Przypadek leczenia aPCC definiuje się jako wszystkie dawki aPCC otrzymane przez chorego, z dowolnej przyczyny, aż do czasu, gdy nastąpiła przerwa w leczeniu trwająca 36 godzin. Obejmuje wszystkie przypadki leczenia aPCC, z wyjątkiem tych, które miały miejsce w pierwszych 7 dniach oraz tych, które wystąpiły 30 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Hemlibra®

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Immunogenność

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

9.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA

Analiza dokumentu FDA z 2023 roku wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hemlibra® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- mikroangiopatię zakrzepową;
- chorobę zakrzepowo-zatorową;
- immunogenność;
- zakłócenia wyników laboratoryjnych testów krzepnięcia [FDA 2023].

9.3. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

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

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

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

- PRAC 9-12 kwiecień 2018 r.: znane ryzyko zdarzeń krwotocznych – w komunikacie PRAC poinformowano o 5 zgonach, które wystąpiły po leczeniu emicizumabem. Po rozważeniu dostępnych dowodów stwierdzono, że podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć w kontekście kolejnego PSUR informacje uzupełniające wraz z odpowiedziami na listę pytań [PRAC 2018];
- PRAC 9-12 lipca 2018 r.: informacje o protokole do badania PASS⁴⁰ opartego na rejestrze EUHASS (Europejski system nadzoru nad bezpieczeństwem hemofilii, ang. *European Haemophilia Safety Surveillance System*) w celu scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa podczas stosowania emicizumabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym oszacowanie częstości następujących zdarzeń: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, mikroangiopatia zakrzepowa, nadwrażliwość układowa, anafilaksja i zdarzenia rzekomo anafilaktyczne (spodziewana data końcowego raportu CSR z badań klinicznych to czerwiec 2024 r.) [PRAC 2018a].

Pozostałe informacje zawarte w komunikatach PRAC dotyczyły m.in. procedur i wskazań nieobejmujących populacji docelowej.

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa emicizumabu⁴¹.

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

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania emicizumabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego**

⁴⁰ Badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia

⁴¹ 18 sierpnia 2023 roku wydano komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia na temat możliwego potencjalnego braku Ulotki dla Pacjenta w opakowaniu produktu leczniczego (w związku z podjętymi działaniami nie powinien on wpłynąć na dystrybucję leku)

związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

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

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

Poniżej zaprezentowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądanych u wszystkich chorych oraz dodatkowo zaprezentowano liczby przypadków z bazy ADRReports dla populacji chorych dorosłych.

Tabela 45.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	
	Ogółem	Dorośli*
Baza ADRReport (data zbierania danych w bazie: 19.10.2023 r.)		
Zaburzenia naczyniowe	503	384
Zaburzenia żołądka i jelit	209	165
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	462	361
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	363	253
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	428	304
Baza WHO (data zbierania danych w bazie: 19.10.2023 r.)		
Zaburzenia układu nerwowego	322	
Zaburzenia naczyniowe	1 083	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	620	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	922	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	909	

Data przeszukania: 27.10.2023 r.

*w tym chorzy niesklasyfikowani do żadnej grupy wiekowej

10. Ograniczenia

- **Ograniczenia analizy:**

- Badanie *HAVEN 3* stanowi najlepsze źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień. Jednocześnie wyniki z badania *HAVEN 3* zostały zaprezentowane dla populacji ogólnej z badania. Do badania kwalifikowano młodzież od 12. r.ż. i dorosłych (przy czym chorzy poniżej 18. r.ż. stanowili jedynie 5,6% chorych z grupy C i 11,1% chorych z grupy D więc większość populacji stanowili chorzy dorośli). 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 włączono wyłącznie chorych ≥ 18 . r.ż., a w grupie C stanowili oni ponad 94% chorych.
- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania w populacji ściśle odpowiadającej populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami wnioskowanego Programu lekowego. Analizę oparto na randomizowanym badaniu *HAVEN 3* z udziałem populacji szerszej niż wnioskowana. Do analizy włączono również badania nierandomizowane z udziałem populacji dorosłych chorych z hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, w tym badania obserwacyjne, m.in. *Escobar 2023*, *Escobar 2023a*, *ab. konf. Hay 2022d*. Fakt ten nie powinien stanowić ograniczenia we wnioskowaniu o wysokiej wartości klinicznej emicizumabu, gdyż zaprezentowano najlepsze dostępne dowody kliniczne i przedstawiono m.in. efekt netto leczenia emicizumabem względem braku profilaktyki oraz porównania wewnątrz grupy (wyniki po leczeniu emicizumabem vs wyniki przed leczeniem emicizumabem). Wyniki dla emicizumabu w populacji dorosłych z badań obserwacyjnych określono jako zbieżne z wynikami z badania *HAVEN 3*.
- długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii emicizumabem są ograniczone.

- **Ograniczenia badań:**

- w odnalezionych publikacjach do badania *HAVEN 3* nie przedstawiono danych umożliwiających przedstawienie oceny bezpieczeństwa EMI w ramach takiego porównania jak w przypadku oceny skuteczności (tj. grupa D vs chorzy stosujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w badaniu nieinterwencyjnym);

- trzy odnalezione badania, tj. *ab. konf. Wall 2023*, *ab. konf. Hay 2022*, *ab. konf. Arcudi 2021*, w których przedstawiono wyniki skuteczności leczenia emicizumabem w populacji dorosłych chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora dostępne były jedynie w formie abstraktów konferencyjnych;
- w badaniu *HAVEN 3* w grupie D (chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki, a następnie otrzymujący w badaniu *HAVEN 3* emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki) analizowano wyniki po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki vs wyniki po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego. Porównanie takie cechuje niższa wiarygodność, niż wyniki z fazy randomizowanej;
- w *ab. konf. Arcudi 2021* u 2 chorych (9,1%) stwierdzono występowanie inhibitora. W abstrakcie nie wyodrębniono wyników dla podgrupy chorych dorosłych bez inhibitora czynnika VIII;
- w *ab. konf. Wall 2023* nie podano wieku chorych uczestniczących w badaniu (przyjęto założenie, że uczestnikami byli chorzy dorośli). W raporcie przedstawiono jedynie wyniki dla chorych ogółem. Autorzy abstraktu odnoszą się w opisach do tabel z analizą danych względem wieku chorych, ale ostatecznie tabele nie zostały dołączone do opublikowanego abstraktu konferencyjnego;
- w przypadku części włączonych badań obserwacyjnych (*Escobar 2023* oraz *Escobar 2023a*) nie określono nasilenia choroby, jednakże badania te zostały włączone do analizy, ponieważ prezentują wyniki rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych chorych;
- w przypadku części badań obserwacyjnych brak jest danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że są to badania praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

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

W badaniach *HAVEN 3* i *HAVEN 4* wyniki zostały zaprezentowane dla populacji ogólnej, a kryterium włączenia był wiek ≥ 12 . roku życia. Jednakże w badaniach tych dorośli chorzy stanowili zdecydowaną większość ogólnej populacji, dlatego też zdecydowano o ich włączeniu. Ponadto, pozwalają one na kompleksową ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa emicizumabu. Co więcej, badanie *HAVEN 3* stanowi najlepsze źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień. Ponadto w Załączniku 13.1 przedstawiono wyniki skuteczności z badania *HAVEN 3* w podgrupach wyodrębnionych m.in. ze względu na wiek chorych.

Do analizy włączano również **badania obserwacyjne, w których wyodrębniono wyniki dla populacji docelowej**, tj. *Escobar 2023*, *Escobar 2023a*, *ab. konf. Wall 2023*, *ab. konf. Hay 2022* i *ab. konf. Arcudi 2021*.

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

Ocena parametrów klinicznych związanych z krwawieniami

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

W badaniu *HAVEN 3* brak krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII odnotowano u około 56 % chorych stosujących EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki oraz u 60% chorych stosujących EMI w dawce 3 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki. Dla porównania w grupie bez profilaktyki, braku krwawień wymagających leczenia czynnikiem

VIII nie wykazano u żadnego chorego, co oznacza, że u wszystkich chorych w grupie C wystąpiły krwawienia wymagające leczenia czynnikiem VIII. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grup stosujących EMI.

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

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

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

Ocena jakości życia

Klinicznie korzystny wpływ EMI stosowanego w ramach profilaktyki odnotowano także w zakresie jakości życia chorych związanej ze stanem zdrowia. W czasie trwania badania *HAVEN 3* (wyniki dla 25. tyg.) u większego odsetka chorych w grupie A i B (tj. chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki) niż w grupie C (tj. chorych bez profilaktyki) odnotowano istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL.

Długookresowe dane zbiorcze z badań *HAVEN 3* i *HAVEN 4* potwierdziły, że poprawa średniego wyniku całkowitego oraz wyniku w domenie zdrowia psychicznego i oceny leczenia wg kwestionariusza Haem-A-QoL utrzymała się przez cały okres obserwacji aż do 73 tyg.

Ocena bezpieczeństwa terapii

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

11.2. Wyniki badań obserwacyjnych

Wyniki uzyskane z badań obserwacyjnych określono jako zbieżne z wynikami badania *HAVEN 3*. **W zdecydowanej większości badań raportowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień podczas leczenia EMI vs przed leczeniem EMI (porównanie *pre-test vs post-test*).**

Lek określono jako wysoce skuteczny we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym chorych ≥ 18 . r.ż.

Wyniki z badań obserwacyjnych podsumowano poniżej.

Tabela 46.

Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badań obserwacyjnych *Escobar 2023* i *Escobar 2023a*

Parametr	Przed leczeniem EMI	N	Po leczeniu EMI	N	p-wartość
Badanie <i>Escobar 2023</i>					
ABR dla chorych ogółem, średnia (SD)	0,25 (0,69)	131	0,20 (0,72)	131	0,4456
ABR w grupie 18.-26. r.ż., średnia (SD)	0,35 (0,75)	22	0,28 (0,73)	22	0,7320
ABR w grupie >26. r.ż., średnia (SD)	0,21 (1,00)	64	0,17 (0,46)	64	0,6927

Parametr	Przed leczeniem EMI	N	Po leczeniu EMI	N	p-wartość
<i>Badanie Escobar 2023a</i>					
ABR dla chorych ogółem, średnia (SD)	0,52 (1,00)	101	0,62 (1,37)	101	p=0,83
ABR w grupie >18. r.ż., średnia (SD)	0,53 (1,05)	35	0,82 (1,93)	35	b/d

Tabela 47.
Ocena skuteczności emicizumabu u chorych ≥ 18 . r.ż. na podstawie abstraktów konferencyjnych *Wall 2023, Hay 2022 i Arcudi 2021*

Parametr	Przed leczeniem EMI	Liczba chorych	Po leczeniu EMI	Liczba chorych
<i>Ab. konf. Wall 2023</i>				
Chorzy z redukcją krwawień, n (%)	n/d	n/d	105 (72,9); p <0,001	144*
<i>Ab. konf. Hay 2022</i>				
Czas obserwacji, mediana (IQR) [tyg.]	106 (95; 116)	259**	57 (38; 67)	174
ABR, mediana (IQR)	6,6 (5,4; 8,1) ¹	259**	0,8 (0,6; 1,1) ²	174
<i>Ab. konf. Arcudi 2021</i>				
ABR, mediana (95%CI)	2,62 (1,8; 3,4)	17	0,78 (0,32; 1,25)	17
Chorzy z brakiem krwawień, n (%)	2 (11,8)	17	11 (64,7)	17

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

²p <0,001 dla zmiany wewnątrz grupy

*Liczba chorych, u których raportowano krwawienia

**w ab. konf. *Hay 2022* podano wyłącznie liczbę chorych ogółem (dorośli i dzieci)

12. Dyskusja

Hemofilia A jest wrodzonym, ciężkim zaburzeniem, w przebiegu którego krew chorego nie krzepnie prawidłowo. U zdrowej osoby, gdy występuje krwawienie, czynnik VIII łączy czynniki krzepnięcia IXa i X, co jest niezbędne do wytworzenia się skrzepu krwi, powstrzymującego krwawienie. Osoby z hemofilią A cierpią na całkowity brak lub nie mają wystarczającej ilości czynnika krzepnięcia VIII. Prowadzi to do niekontrolowanego i często samoistnego krwawienia. W zależności od stopnia nasilenia hemofilii, osoby z hemofilią A mogą krwawić m.in. do stawów lub mięśni. Krwawienia te często powodują ból i mogą prowadzić do przewlekłego obrzęku, deformacji, zmniejszonej ruchliwości i powodować uszkodzenie stawów. Oprócz wpływu na jakość życia danej osoby, krwawienia te mogą zagrażać życiu, jeśli występują do ważnych narządów, takich jak mózg [Windyga 2016, Szczeklik 2020].

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Obecnie **dostępne leczenie w Polsce nie pozwala na zapewnienie wszystkim chorym z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII osiągnięcie głównego celu terapeutycznego jakim jest zahamowanie krwawień**. Taki stan rzeczy wynika w dużej mierze z faktu, iż nie są finansowane ze środków publicznych nowoczesne terapie rekomendowane przez międzynarodowe wytyczne kliniczne.

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

- udokumentowane wystąpienie co najmniej sześciu krwawień rocznie lub samoistne krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u chorego stwierdza się:
 - brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika FVIII z powodu trudnego/ niemożliwego dostępu żylnego, lub

- brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających przestrzeganie zalecanego schematu leczenia między innymi: upośledzenie umysłowe, choroba Parkinsona, ślepotą, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie, lub
- brak skuteczności pomimo prowadzonej regularnej profilaktyki maksymalnymi dawkami koncentratów czynnika VIII, lub
- nietolerancję koncentratów czynnika VIII.

Biorąc pod uwagę powyższe kryteria populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie czynnika VIII nie jest możliwe lub klinicznie wskazane. W związku z powyższym jest to populacja szczególnie obciążona, u której istnieje silna niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznej, refundowanej opcji terapeutycznej. Należy podkreślić, iż **główną niezaspokojoną potrzebą w leczeniu hemofilii jest dostęp do optymalnej terapii pozwalającej na kontrolę choroby i umożliwienie chorym prowadzenia normalnego życia, jak osoby zdrowe. Bardzo ważna jest również dostępność terapii z wygodną dla chorych drogą podania.** Oprócz częstego dawkowania (w ramach schematów leczenia 2-4 razy w tygodniu), które są dużą niedogodnością dla chorych, częste zastrzyki podawane dożylnie powodują komplikacje związane z dostępem żylnym [PT 2021].

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

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

Badanie *HAVEN 3* stanowi najlepsze źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem tj. brakiem profilaktyki krwawień. Jednocześnie wyniki z badania *HAVEN 3* zostały zaprezentowane dla całkowitej populacji z badania (w badaniu uczestniczył niewielki odsetek chorych poniżej 18 roku życia).

W badaniu *HAVEN 3* oceniano skuteczność, bezpieczeństwo EMI podawanego podskórnice w ramach profilaktyki u chorych z wrodzoną ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, u których uprzednio podawano koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie”. W ramach badania *HAVEN 3* porównano skuteczność i/lub bezpieczeństwo emicizumabu stosowanego podskórnice raz w tygodniu w dawce wynoszącej 1,5 mg/kg m. c. (**grupa A**) lub raz na 2 tygodnie w dawce wynoszącej 3 mg/kg m. c. (**grupa B**) względem braku profilaktyki (**grupa C**) oraz względem wcześniejszej profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem koncentratów czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (**grupa D**). Zgodnie z powyższym ocena EMI vs brak profilaktyki krwawień została przeprowadzona w oparciu o porównanie grup A vs C oraz B vs C. Do grupy A oraz B włączono wyłącznie chorych ≥ 18 r.ż., a w grupie C stanowili oni ponad 94% chorych.

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania w populacji ściśle odpowiadającej populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego. Analizę oparto na randomizowanym badaniu *HAVEN 3* z udziałem populacji szerszej niż wnioskowana. Do analizy włączono również badania nierandomizowane z udziałem populacji dorosłych chorych z hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, w tym badania obserwacyjne m.in. *Escobar 2023*, *Escobar 2023a*, *ab. konf. Hay 2022*. Fakt ten nie powinien stanowić ograniczenia we wnioskowaniu o wysokiej wartości klinicznej emicizumabu, gdyż zaprezentowano najlepsze dostępne dowody kliniczne i przedstawiono m.in. efekt netto leczenia emicizumabem względem braku profilaktyki oraz porównania wewnątrz grupy (wyniki po leczeniu emicizumabem vs wyniki przed leczeniem emicizumabem). Wyniki dla emicizumabu w populacji dorosłych z badań obserwacyjnych określono jako zbieżne z wynikami z badania *HAVEN 3*.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako **wysoka**. Wiarygodność zewnętrzna analizy oznacza możliwość uogólniania wniosków z badania na populację docelową dla danej technologii medycznej. Tak jak wspomniano powyżej nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną, a w ramach raportu przedłożono wyniki badań *HAVEN* w populacji całkowitej (niewielki odsetek chorych pediatrycznych oraz dorośli), wyniki badań

obserwacyjnych w populacji ≥ 18 . r.ż. W analizie przedstawiono najlepsze dostępne dowody. **Wyniki dla emicizumabu w populacji dorosłych określono jako zbieżne z wynikami z badania HAVEN 3 dla szerszej populacji.**

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

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

prowadzącego i chorego/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.

W ramach badania HAVEN 3 wykazano istotną statystycznie i klinicznie 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 wewnątrzgrupowej w badaniu klinicznym HAVEN 3 profilaktyka produktem leczniczym Hemlibra® spowodowała statystycznie i klinicznie istotną redukcję częstości krwawień w odniesieniu do leczonych krwawień w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami czynnika VIII, udokumentowaną w badaniu nieinterwencyjnym poprzedzającym włączenie do tego badania (grupa D). Wyniki uzyskane z badań obserwacyjnych określono jako zbieżne z wynikami badania HAVEN 3. W większości badań raportowano redukcję rocznego wskaźnika krwawień podczas leczenia EMI vs przed leczeniem EMI (porównanie *pre-test vs post-test*). Lek określono jako wysoce skuteczny w analizowanej populacji, tj. chorych ≥ 18 . r.ż.

Wyniki badań wskazują ponadto, iż EMI jest bezpieczną opcją terapeutyczną. W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Ogółem w badaniu HAVEN 3 odnotowano wystąpienie 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. Odnotowano również wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 84,7% chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, najczęściej u chorych występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które odnotowano u 25% chorych stosujących EMI w grupie A, 20% chorych w grupie B, około 13% chorych w grupie C i około 32% chorych stosujących EMI w grupie D. Odnotowane w badaniu reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały 1. lub 2. stopień nasilenia i nie wymagały przerwania leczenia lub modyfikacji dawki. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku mikroangiopatii zakrzepowej lub zdarzeń zakrzepowych.

W rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa EMI wskazano, że najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Hemlibra® były mikroangiopatia zakrzepowa i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ chorych leczonych przynajmniej jedną dawką produktu leczniczego Hemlibra® były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (około 20%), ból

stawów (około 14%) i głowy (około 14%). Łącznie w badaniach klinicznych trzech chorych (0,7%), otrzymujących profilaktykę produktem leczniczym Hemlibra® wycofało się z leczenia z powodu działań niepożądanych, którymi były mikroangiopatia zakrzepowa, martwica skóry z współistniejącym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych oraz ból głowy.

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

W 2023 roku opublikowano Opracowanie AOTMiT dla produktu leczniczego Hemlibra®. W procesie z 2023 roku wnioskowano zarówno o populację dorosłych, jak i populację pediatryczną, przy czym populacja dorosłych była zbieżna z tą rozważaną w ramach niniejszego raportu. W dokumencie przedstawiono stanowisko *Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne*. Organizacja ta określiła, że emicizumab: diametralnie poprawia jakość życia chorych – dorosłych i najmłodszych, oraz ich rodzin. Dla dorosłych chorych nowa forma leczenia to szansa na pracę, studiowanie, normalniejsze życie. W ocenie *Stowarzyszenia Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne* w pełni zasadne jest szersze udostępnianie terapii produktem leczniczym Hemlibra®, ponieważ aktualnie w analizowanej populacji chorych emicizumab jest jedyną skuteczną formą terapii [Opracowanie AOTMiT 2023].

Właściwości farmakokinetyczne emicizumabu powodują, że jego poziom we krwi nie zmienia się pomiędzy podaniami leku, co daje stabilną ochronę przed krwawieniami. Leczenie emicizumabem w porównaniu do profilaktyki czynnikiem VIII cechuje inna droga podania leku (podanie podskórne vs podanie dożylnie) i schemat dawkowania o niższej częstotliwości podań **Leczenie podskórne to przełom w leczeniu hemofilii. Terapia z jednej strony cechuje się większą skutecznością, z drugiej wpływa bezpośrednio na znaczną poprawę jakości życia chorych i wiąże się z bardzo niskimi wskaźnikami częstości występowania krwawień** [Opracowanie AOTMiT 2023].

Zdaniem stowarzyszeń pacjentów wprowadzenie dostępu do emicizumabu mogłoby pomóc chorym prowadzić aktywne życie zawodowe i uprawianie aktywności fizycznej, która wśród chorych na hemofilię niesie za sobą ryzyko wylewu. Profilaktyka emicizumabem jest mało obciążająca dla chorego, w związku z powyższym może poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich. Pozwala ona także uniknąć konieczności zakładania portów naczyniowych u chorych ze słabym dostępem do żył obwodowych. Z uwagi na małe objętości leku unika

się także problemów z transportem, rozpakowywaniem i przechowywaniem leku [Hemostaza 2023].

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

13. Załączniki

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

Tabela 48.

Roczny wskaźnik krwawień: grupa A vs B

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

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

Tabela 49.
Roczny wskaźnik krwawień: grupa B vs C

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		RR* (95% CI)	IS
					Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
HAVEN 3 (Mahangu 2018)	Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	Wskaźnik krwawień 24 tyg. przed rozpoczęciem badania	≥9	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	1,6 (b/d)	30	49,7 (b/d)	14	0,03 (0,015; 0,069)	TAK
			<9		1,3 (b/d)	5	26,7 (b/d)	4	0,05 (0,012; 0,196)	TAK
		Wiek	≥18. r.ż.		1,5 (b/d)	35	45,9 (b/d)	17	0,03 (0,017; 0,068)	TAK
			<18. r.ż.		n/o	0	n/o	1	n/o	b/d
			<65. r.ż.		1,6 (b/d)	34	44,6 (b/d)	18	0,04 (0,019; 0,069)	TAK
			≥65. r.ż.		n/o	1	n/o	0	n/o	b/d
		Rasa	Biała		0,8 (b/d)	20	44,6 (b/d)	11	0,02 (0,008; 0,043)	TAK
			Azjatycka		3,5 (b/d)	10	55,1 (b/d)	4	0,06 (0,014; 0,305)	TAK
			Czarna lub Afroamerykanie		n/o	1	n/o	3	n/o	b/d
			Inna		n/o	4	n/o	0	n/o	b/d
		Oslabione stawy	Tak		1,7	27	46,1 (b/d)	15	0,04 (0,017; 0,081)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS	EMI w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa B)		Brak profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” (grupa C)		RR* (95% CI)	IS
					Wskaźnik (95% CI)	N	Wskaźnik (95% CI)	N		
			Brak		n/o	8	n/o	3	n/o	b/d

*dane przedstawione przez autorów publikacji

13.2. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register</i>							
<i>Evaluation of the Evolution of the Patient Care Pathway in the Context of the Implementation of the DOuBLE EMIcizumab Dispensing Circuit in France</i>	NCT05450640	Zakończone	Hospices Civils de Lyon	Obserwacyjne	Ocena satysfakcji chorych lub ich krewnych z leczenia emicizumabem we Francji. Chorzy z hemofilią A bez/z inhibitorem.	09.01.2023 r.	09.01.2023 r.
<i>A Multicenter, Open-Label Phase IV Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity, and Joint Outcomes, in Participants Aged ≥13 and <70 Years With Severe or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis</i>	NCT05181618 EudraCT: 2020-005092-13	W trakcie rekrutacji	Hoffmann-La Roche	Eksperymentalne, jednoramienne, ortwarte, fazy IV, wielośrodkowe, międzynarodowe	Ocena wpływu emicizumabu w profilaktyce chorych ≥13. roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora na ogólne zdrowie, aktywność fizyczną oraz stan stawów.	20.06.2022 r.	28.12.2026 r.
<i>A Study to Evaluate the Impact of Emicizumab on Health-Related Quality Of Life, Physical Activity, and Joint Health in Patients with Severe Hemophilia A without Factor VIII Inhibitors</i>	EudraCT: 2020-003256-32	Trwające	Hoffmann-La Roche	Jednoramienne, fazy IV, wielośrodkowe, międzynarodowe	Ocena wpływu emicizumabu w profilaktyce chorych w wieku 12-61 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora na ogólne zdrowie, aktywność fizyczną oraz stan stawów w krajach nordyckich.	14.04.2021 r.	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Health-related Quality of Life Outcomes and Bleeding Rates Among Patients With Severe Hemophilia A on Emicizumab: Real World Data</i>	NCT06104826	W fazie przed rekrutacją chorych	Newark Beth Israel Medical Center	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena wpływu stosowania emicizumabu na redukcję liczby krwawień, jakość życia oraz artropatii u chorych z hemofilią A, bez/z inhibitorem.	12.2023 r.	12.2025 r.
<i>Effects of Emicizumab vs. Factor VIII Prophylaxis on Joint and Bone Health in Severe Hemophilia A</i>	NCT04131036	W trakcie rekrutacji	Washington Institute for Coagulation	Obserwacyjne, retrospektywno /prospektywne	Ocena wpływu długookresowego stosowania emicizumabu u chorych ≥ 16 . roku życia z ciężką hemofilią A na stan stawów oraz gęstość kości.	04.04.2019 r.	08.2026 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 27.10.2023 r.

13.3.Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1*	(emicizumab OR Hemlibra OR ACE910 OR "ace 910" OR "rg 6013" OR rg6013 OR ro5534262 OR "ACE-910" OR "emicizumab-kxwh" OR ch5534262 OR "emicizumab kxwh")	595	87^	1 548^^
#2	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	20 021 779	n/d	21 172 872^^^
#3	#1 AND #2	414	n/d	1 099
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	822
#5	#4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim OR [preprint]/lim)	n/d	n/d	79

*w słowniku *EmTree – Tool* zidentyfikowano dodatkowo synonimy „ro 5534262” i „ch 5534262”, które nie zostały ostatecznie uwzględnione w strategii, gdyż w bazie Medline zapytania te poszerzały liczbę trafień (w bazie Medline według danych przedstawionych w szczegółach wyszukiwania na stronie internetowej bazy Medline, dla tych zapytań wyszukiwanie było prowadzone dla zapytania ro [All Fields] zamiast „ro 5534262” [All Fields] i „ch” [All Fields])

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 84, Cochrane Reviews: 2, Cochrane Protocols: 1

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^^dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 27.10.2023 r.

13.4.Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 51.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Hemlibra	193
	emicizumab	260
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Hemlibra OR emicizumab)	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Hemlibra	1
	emicizumab	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Hemlibra	29
	emicizumab	24
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Hemlibra OR emicizumab)	46
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Hemlibra OR emicizumab)	18
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	(Hemlibra OR emicizumab)	4

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 27.10.2023 r.

13.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.5.1. HAVEN 3

HAVEN 3 (Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: Chorzy stosujący uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane „na żądanie” zostali losowo przypisani do grup A, B i C w stosunku 2:2:1, za pomocą IVRS/IWRS (ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej). Grupa A otrzymywała podskórnie dawkę podtrzymującą emicizumabu wynoszącą 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień. Grupa B otrzymywała podskórnie dawkę podtrzymującą wynoszącą 3 mg/kg masy ciała/2 tygodnie. W grupie C nie zastosowano żadnej profilaktyki. W badaniu zastosowano randomizację centralną z wykorzystaniem permutowanych bloków. Czynnikiem stratyfikującym była liczba krwawień w czasie ostatnich 24 tyg. (<9 lub ≥9). Chorzy, którzy otrzymywali przed rozpoczęciem badania koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane w ramach profilaktyki zostali przypisani (bez randomizacji) do grupy D otrzymującej emicizumab w dawce podtrzymującej wynoszącej 1,5 mg/kg masy ciała/raz w tygodniu;</p> <p>Zaślepienie: nie, badanie otwarte;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie dotyczy;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak; w głównym etapie badania (ocena dla ≥24. tyg.), spośród 89 chorych zrandomizowanych do grupy A, B i C utracono łącznie 3 (3,4%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 36 chorych z grupy A (1,5 mg emicizumabu/kg masy ciała/tydzień) utracono łącznie 1 (2,8%) chorego z okresu obserwacji; • spośród 35 chorych z grupy B (3 mg emicizumabu/kg masy ciała/2 tygodnie) utracono łącznie 1 (2,9%) chorego z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego; • spośród 18 chorych z grupy C (brak zastosowanej profilaktyki) utracono łącznie 1 (5,6%) chorego z okresu obserwacji. <p>Spośród 63 chorych przypisanych do grupy D (bez randomizacji) w głównym etapie badania (ocena dla ≥24. tyg.), utracono 5 (7,9%) chorych do daty odcięcia danych.</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (badanie otwarte);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT⁴²: tak, w badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ITT tj. wszystkich chorych zrandomizowanych do badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann- La Roche Ltd i Chugai Pharmaceutical Co. Ltd;</p> <p>Liczba ośrodków: 39 ośrodków, 14 państw;</p> <p>Okres obserwacji: Pierwotną analizę skuteczności przeprowadzono po ≥24 tyg. leczenia. Jak wskazano w publikacji dla analizy, w której dane odcięto 15 września 2017 roku, mediana czasu trwania okresu, dla którego przeprowadzono ocenę skuteczności wynosiła 29,6 tyg. w grupie A, 31,3 tyg. w grupie B, 24,0 tygodnie w grupie C oraz 33,7 tyg. w grupie D. W ramach oceny bezpieczeństwa wskazano, iż mediana ekspozycji na EMI wynosiła 29,3 tyg. w grupie A, 30,1 tyg. w grupie B, 7,1 tyg. w grupie C oraz 33,1 tygodnia w grupie D.</p> <p>Dane długookresowe dla jakości życia: data odcięcia – 4.10.2018 r. (publikacja <i>Skinner 2021</i>) – dane zbiorcze dla badań <i>HAVEN 3</i> i <i>HAVEN 4</i>;</p> <p>Dane długookresowe skuteczności oraz bezpieczeństwa: data odcięcia – 15.05.2020 r. (publikacja <i>Callaghan 2021</i>) oraz 12.05.2022 r. (<i>ab. konf. Mahlangu 2023</i>)</p>

⁴² ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

HAVEN 3
(Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023)

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

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (porównanie grupy A vs C oraz B vs C).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 12 r.ż.;
- wrodzona ciężka hemofilia A (aktywność endogennego czynnika VIII $< 1\%$);
- niepowikłanie inhibitorem (miano inhibitora czynnika VIII $< 0,6$ j.B./ml potwierdzone w czasie ośmiu tygodni trwania rekrutacji do badania, czas półtrwania czynnika VIII < 6 godzin, odzysk czynnika VIII $< 66\%$) udokumentowane w czasie ostatnich pięciu lat⁴³;
- chęci i możliwość dostosowania się do terminów wizyt, planu leczenia, testów laboratoryjnych i innych procedur badania;
- masa ciała ≥ 40 kg w czasie kwalifikacji do badania;
- udokumentowane leczenie epizodyczne lub profilaktyczne koncentratem czynnika VIII ≥ 24 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- ≥ 5 epizodów krwawienia u chorych leczonych epizodycznie w czasie ostatnich 24 tyg. (brak wymogów co do liczby krwawień, jeśli stosowane było leczenie profilaktyczne);
- odpowiednie parametry hematologiczne (płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina ≥ 8 g/dl (4,97 mmol/l));
- odpowiednie parametry czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x górna granica normy, z wyłączeniem zespołu Gilberta, AspAT i AlAT ≤ 3 x górna granica normy podczas kwalifikacji, brak widocznych objawów ani dowodów laboratoryjnych/radiograficznych marskości wątroby);
- odpowiednia funkcja nerek (kreatynina w surowicy $\leq 2,5$ x górna granica normy, klirens kreatyniny wg wzoru Cockcrofta-Gaulta ≥ 30 ml/min).

Kryteria wykluczenia:

- odziedziczone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia A;
- leczenie w czasie ostatnich 12 miesięcy na chorobę zakrzepowo-zatorową lub objawy choroby zakrzepowo-zatorowej;
- stosowanie w przeszłości nielegalnych środków odurzających lub nadużywanie alkoholu w czasie 48 tyg. przed kwalifikacją do badania;
- inne choroby (np. niektóre choroby autoimmunologiczne), które mogą zwiększać ryzyko krwawień lub zakrzepicy;
- klinicznie znacząca nadwrażliwość w wywiadzie związana z terapiami wykorzystującymi przeciwciała monoklonalne lub ze składnikami iniekcji z emicizumabem;

⁴³ chorzy, u których przeprowadzono pomyślnie indukcję immunotolerancji co najmniej 5 lat przed kwalifikacją do badania i u których nie stwierdza się ponownego pojawienia się inhibitora, mogli być włączani do badania.

HAVEN 3 <i>(Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023)</i>					
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznane zakażenie wirusem HIV z liczbą CD4 <200 komórek/μl w czasie 24 tyg. przed kwalifikacją.⁴⁴ regularne przyjmowanie immunomodulatorów (np. interferonu) przy włączaniu lub zaplanowane przyjmowanie podczas trwania badania, z wyjątkiem terapii antyretrowirusowej; choroby współtowarzyszące, terapie lub nieprawidłowości wykryte w badaniach laboratoryjnych, które mogłyby zakłócać przebieg badania, stanowić dodatkowe ryzyko lub mogłyby, w opinii badacza, uniemożliwić bezpieczny udział uczestnika w badaniu i jego ukończenie; zaplanowana operacja (z wyjątkiem drobnych zabiegów takich jak ekstrakcja zęba, nacięcia, drenaż) podczas trwania badania; otrzymywanie emicizumabu we wcześniejszym badaniu klinicznym; otrzymywanie badanego leku w celu leczenia i redukcji ryzyka krwawień spowodowanych hemofilią w czasie pięciu okresów półtrwania od ostatniego podania leku; otrzymywanie jednocześnie leku badanego nie związanego z hemofilią w czasie ostatnich 30 dni lub pięciu okresów półtrwania (którekolwiek jest krótsze); niemożność spełnienia wymogów protokołu w opinii badacza; ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas trwania badania. 					
DANE DEMOGRAFICZNE					
Parametr		Leczenie „na żądanie” przed rozpoczęciem badania			Leczenie profilaktyczne przed rozpoczęciem badania
		Grupa A	Grupa B	Grupa C	Grupa D
Liczba chorych		36	35	18	63
Mężczyźni, n (%)		36 (100,0)	35 (100,0)	18 (100,0)	63 (100,0)
Wiek [lata]	Mediana (Zakres) [lata]	36,5 (19; 77)	41,0 (20; 65)	40,0 (16; 57)	36,0 (13; 68)
	<18 r.ż., n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	7 (11,1)
<9 epizodów krwawienia w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania, n (%)		9 (25,0)	5 (14,3)	4 (22,2)	53 (84,1)
Stawy docelowe ⁴⁵	Brak, n (%)	2 (5,6)	8 (22,9)	3 (16,7)	37 (58,7)
	Obecne, n (%)	34 (94,4)	27 (77,1)	15 (83,3)	26 (41,3)
	>1, n (%)	20 (58,8)/N=34	22 (81,5)/N=27	14 (93,3)/N=15	18 (69,2)/N=26
Stosowanie koncentratów czynnika VIII przed	Standardowy okres półtrwania, n (%)	31 (86,1)	31 (91,2)/N=34*	15 (83,3)	53 (84,1)

⁴⁴ chorzy zakażeni wirusem HIV i CD4 >200, spełniający wszystkie inne kryteria, mogli być włączani do badania.

⁴⁵ Stawy docelowe są zdefiniowane jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły ≥ 3 krwawienia w okresie 24 tygodni.

HAVEN 3 (Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, EMA 2019 oraz ab. konf. Mahlangu 2023)					
rozpoczęciem badania	Przedłużony okres półtrwania, n (%)	4 (11,1)	2 (5,9)/N=34*	2 (11,1)	10 (15,9)
	Standardowy i przedłużony okres półtrwania, n (%)	1 (2,8)	1 (2,9)/N=34*	1 (5,6)	0 (0,0)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: <u>Emicizumab (dawka podtrzymująca 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień lub 3 mg/kg masy ciała/2 tygodnie) podawany podskórnie.</u></p> <p>Grupa A: emicizumab podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień. Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem emicizumabu podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie emicizumabu w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień.</p> <p>Grupa B: Emicizumab podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 3 mg/kg masy ciała/2 tygodnie po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień B. Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem emicizumabu podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie emicizumabu w ramach terapii podtrzymującej w dawce 3 mg/kg masy ciała/ 2 tygodnie.</p> <p>Grupa D⁴⁶ (chorzy włączeni bez randomizacji): emicizumab podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień. Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg masy ciała/ tydzień.</p> <p>Jeśli wystąpiły u chorego co najmniej 2 spontaniczne i istotne klinicznie krwawienia po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej emicizumabu (ang. <i>loading-dose period</i>) u chorych w grupie A i B oraz C (po zmianie z braku profilaktyki na przyjmowanie emicizumabu), chorzy mogli rozpocząć stosowanie dawki wynoszącej 3,0 mg/kg m. c./tydzień. W grupie D była możliwość zwiększenia dawki do 3,0 mg/kg masy ciała/tydzień natychmiast po wystąpieniu drugiego kwalifikującego się krwawienia. Zwiększenie dawki musiało być zatwierdzone przez monitora badania.</p> <p>Interwencja kontrolna: brak profilaktyki</p> <p>Po upływie 24 tyg. lub powyżej, uczestnicy w grupie C mogli przejść na terapię emicizumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie pozostając w grupie C.</p> <p>Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni braku profilaktyki, chorzy mogli zacząć stosowanie emicizumabu w dawce 3 mg/kg m.c./tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 3 mg/kg m.c./2 tygodnie. Jeśli wystąpiły u chorego, co najmniej 2 spontaniczne istotne klinicznie krwawienia w czasie ostatnich 24 tygodni stosowania (po zmianie z braku profilaktyki na stosowanie emicizumabu) emicizumabu po zakończeniu okresu stosowania dawki nasycającej (ang. <i>loading-dose period</i>), chorzy mogli rozpocząć stosowanie zwiększonej dawki wynoszącej 3 mg/kg m. c./tydzień.</p> <p>Leczenie wspomagające: Koncentrat czynnika VIII mógł być podawany w dawkach wyznaczonych przez badacza w przypadku wystąpienia krwawienia.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					

⁴⁶ W badaniu dla chorych z grupy D, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym przedstawiono wyniki analizy, w której porównano dane po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w badaniu HAVEN 3 względem wyników po zastosowaniu koncentratów czynnika krzepnięcia VIII podawanego w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym

HAVEN 3

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

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

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

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- pozostałe punkty końcowe, inne niż te które zostały wymienione w kryteriach PICOS.

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

13.5.2. HAVEN 4

HAVEN 4 [Pipe 2019, Skinner 2021]
METODYKA
<p>W niniejszym raporcie nie uwzględniono wyników z publikacji <i>Pipe 2019</i>, publikacja ta posłużyła jedynie do opisu metodyki badania. W publikacji <i>Pipe 2019</i> przedstawiono bowiem wyniki łączne dla chorych z inhibitorem oraz bez inhibitora. Z kolei wyniki dla podgrupy chorych bez inhibitora zaprezentowane w suplemencie nie obrazują zmiany częstości krwawień po rozpoczęciu leczenia EMI. Badanie <i>HAVEN 4</i> zostało uwzględnione w analizie, ponieważ do niniejszego raportu włączono wyniki długookresowe dotyczące jakości życia dla danych zagregowanych z badania <i>HAVEN 4</i> z wynikami z badania <i>HAVEN 3</i> (publikacja <i>Skinner 2021</i>).</p> <p>Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, nierandomizowane, dwuetapowe, fazy III, ze wstępną kohortą</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d; Zaślepienie: badanie otwarte; Opis metody zaślepienia: n/d; Opis utraty chorych z badania: spośród 7 chorych z kohorty wstępnej i 41 chorych z kohorty rozszerzonej włączonych do badania nie utracono żadnego chorego Skala NICE 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); Wyniki dla populacji ITT: tak; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: F Hoffmann-La Roche; Liczba ośrodków: 17 (Australia, Belgia, Japonia, Polska, Hiszpania, USA); Okres obserwacji: 24 tygodnie dla analizy pierwotnej; Dane długookresowe dla jakości życia: data odcięcia – 11.10.2018 r. (publikacja <i>Skinner 2021</i>) – dane zbiorcze dla badań <i>HAVEN 3</i> i <i>HAVEN 4</i>; Analiza statystyczna: nie zaplanowano formalnego testowania hipotez; wszystkie analizy miały charakter opisowy. Dane dotyczące kohorty wstępnej i rozszerzonej analizowano oddzielnie; Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12. r.ż.; • ciężka wrodzona hemofilia A (<1% normalnej aktywności FVIII we krwi) lub hemofilia A z inhibitorami czynnika VIII (badane podczas badań przesiewowych); • w wywiadzie leczenie koncentratami czynnika VIII lub środkami omijającymi; • udokumentowane szczegóły leczenia w czasie 24 tyg. przed włączeniem do badania; • odpowiednie funkcjonowanie hematologiczne, wątrobowe i nerkowe; • w przypadku chorych bez inhibitorów czynnika VIII pomyślnie ukończenie terapii indukującej tolerancję immunologiczną w czasie 5 lat przed badaniem przesiewowym i brak dowodów nawrotu inhibitorów czynnika VIII; • 72-godzinny okres wypłukiwania przed pierwszą dawką EMI w przypadku chorych bez powodzenia indukcji tolerancji immunologicznej; • podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu przez uczestnika i ustawowego przedstawiciela; <p>Kryteria włączenia do kohorty rozszerzonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie epizodyczne; • ≥ 5 krwawień w czasie 24 tygodni przed włączeniem do badania; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • planowanie lub bycie w trakcie terapii indukującej tolerancję immunologiczną; • leczenie z powodu choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie ostatnich 12 miesięcy; • inne schorzenia, zwiększające ryzyko krwawienia lub zakrzepicy; • planowana operacja.

HAVEN 4 [Pipe 2019, Skinner 2021]		
Dane demograficzne		
Parametr	Kohorta wstępna	Kohorta rozszerzona[^]
Liczba chorych	7	41
Mężczyźni, n (%)	7 (100,0)	41 (100,0)
Wiek, średnia (SD) / mediana (zakres) [lata]	37,3 (13,3) / 37,0 (14,0 ; 50,0)	38,7 (15,7) / 39,0 (14,0 ; 68,0)
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	<18	1 (14,3)
	≥18	6 (85,7)
	<65	7 (100,0)
	≥65	0 (0,0)
Rasa, n (%)	Azjaci	2 (28,6)
	Czarna	0 (0,0)
	Biała	5 (71,4)
	Inna	0 (0,0)
Wyjściowe nasilenie hemofilii, n (%)	Łagodne	0 (0,0)
	Umiarkowane	0 (0,0)
	Ciężkie	7 (100,0)
Obecność stawów docelowych**, n (%)	Tak	6 (85,7)
	Nie	1 (14,3)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Na żądanie	7 (100,0)
	Profilaktyczna	0 (0,0)
Inhibitor FVIII na początku badania, n (%)	Tak	3 (42,9)
	Nie	4 (57,1)
Wcześniejsza terapia indukująca tolerancję immunologiczną, n (%)	Tak	2 (28,6)
	Nie	5 (71,4)
Krwawienia w czasie 24. tygodni przed rozpoczęciem badania, mediana (zakres)	6,0 (0,0; 30,0)	5,0 (0,0; 90,0)

HAVEN 4 [Pipe 2019, Skinner 2021]

INTERWENCJA

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

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

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

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

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

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- pozostałe punkty końcowe, inne niż te które zostały wymienione w kryteriach PICOS;
- dane przedstawione dla populacji niezgodnej z kryteriami PICOS.

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

*chory kwalifikował się z powodu wysokiego miana inhibitorów FVIII

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

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

13.5.3. Escobar 2023

Escobar 2023		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, otwarte</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: niemożliwe do oceny (brak możliwości oceny badań jednoramiennych obserwacyjnych);</p> <p>Sponsor: Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: Dane dotyczące populacji zebrano za pomocą systemu APCD, który zapewnia wgląd w ok. 80% systemów opieki zdrowotnej w USA.</p> <p>Okres obserwacji: Badanie trwało od 1 stycznia 2014 r. do 31 marca 2021 roku, okres identyfikacji (okres, w którym zastosowano kryteria włączenia i wykluczenia z badania) trwał od 1 listopada 2017 r., do 30 września 2020 r.</p> <p>Analiza statystyczna: analiza opiera się na danych uzyskanych z bazy danych APCD</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć męska; • ≥ 1 zlecenie ambulatoryjne/apteczne na emicizumab w okresie identyfikacji chorych do włączenia do badania; • leczenie profilaktyczne czynnikiem VIII w okresie przed przejściem na emicizumab; • roczna dawka czynnika VIII >2340 j.m./kg⁴⁷, stosowana w każdym roku okresu przed zmianą leczenia na emicizumab (kryterium wykorzystania leku); • ≥1 podanie czynnika VIII w każdym z 6-miesięcznych przedziałów czasowych, które należy zaliczyć jako część leczenia profilaktycznego (kryterium schematu leczenia); • zbieranie informacji przez ≥6 miesięcy przed indeksowaniem⁴⁸ oraz przez ≥6 miesięcy po indeksowaniu; • dozwolone stosowanie leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII o standardowym okresie półtrwania lub przedłużonym okresie półtrwania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak spełnienia kryterium wykorzystania leku, ale spełnienie kryterium schematu leczenia; • obecność inhibitora czynnika VIII na początku badania; • stosowanie indukcji tolerancji immunologicznej; • ≥ 2 rozpoznania hemofilii B lub choroby von Willebranda w odstępie ≥ 30 dni w czasie trwania badania; • nabyta hemofilia A lub inne zaburzenia krwawienia; • profilaktyka czynnikiem VIII przez <180 dni przed przejściem na emicizumab. 		
DANE DEMOGRAFICZNE		
Parametr	Grupa badana	
Liczba chorych	131	
Mężczyźni, n (%)	131 (100,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	25 (3; 83)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	28,9 (18,6)	
Wskaźnik CCI, średnia	0,23	
Rok indeksowania, n (%)	2017	0 (0,0)

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

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

Escobar 2023		
	2018	19 (14,5)
	2019	80 (61,1)
	2020	32 (24,4)
Grupa wiekowa, n (%)	0 – 2 lata	0 (0,0)
	3 – 6 lat	11 (8,4)
	7 – 12 lat	21 (16,0)
	13 - 17 lat	13 (9,9)
	18 – 26 lat	22 (16,8)
	> 26 lat	64 (48,9)
Region geograficzny, n (%)	Północnowschodni	26 (19,8)
	Środkowozachodni	43 (32,8)
	Południowy	33 (25,2)
	Zachodni	29 (22,1)
	Inny	0 (0,0)
Rodzaj płatnika, n (%)	Komercyjny	70 (53,4)
	Medicaid	50 (38,2)
	Medicare	11 (8,4)
	VA/inny	0 (0,0)
INTERWENCJA		
Interwencja badana:		
Przejsie na stosowanie emicizumabu po stosowaniu profilaktycznego leczenia koncentratem czynnika VIII.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> • liczba krwawień; • roczny wskaźnik krwawień. 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe analizowane w podgrupach chorych <18 r.ż.; • pozostałe punkty końcowe, inne niż te które zostały wymienione w kryteriach PICOS. 		

13.5.4. Escobar 2023a

Escobar 2023a
METODYKA
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, otwarte</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do oceny (brak możliwości oceny badań jednoramiennych obserwacyjnych);</p> <p>Sponsor: Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: Dane dotyczące populacji zebrano za pomocą bazy <i>IBM MarketScan Research Commercial Calims and Encounters</i> oraz bazy <i>IBM Multi-State Medicaid</i>;</p> <p>Okres obserwacji: od stycznia 2015 r. do września 2020 r.;</p> <p>Autorzy badania przedstawili hipotezę na temat wpływu rozwoju pandemii COVID-19 na zmiany społeczne oraz świadczenie opieki zdrowotnej, w szczególności u chorych z hemofilią A. W związku z powyższym przeprowadzono ocenę wpływu pandemii COVID-19 na wyniki ABR. Na podstawie wstępnych wyników uwzględniających okres 6 miesięcy przed pandemią i 6 miesięcy po rozpoczęciu pandemii zaobserwowano redukcję ABR. W związku z powyższym, w celu wykluczenia ryzyka błędu, skrócono okres obserwacji do 1 marca 2020 r.</p> <p><u>Analiza główna:</u> 1 stycznia 2015 r. – 29 lutego 2020 r. – skrócony okres wyboru danych z baz;</p> <p><u>Analiza wrażliwości:</u> 1 stycznia 2015 r. – 30 września 2020 r. (cały okres raportowania danych, łącznie z okresem restrykcji związanych z pandemią COVID-19 – 152 chorych);</p> <p><u>Czas trwania leczenia przed oraz po zamianie na EMI:</u> średnia 0,87 lat (zakres: 0,49; 1,57, SD: 0,25)</p> <p><u>Okres obserwacji dopasowano do długości krótszego z okresów przed oraz po zmianie na EMI.</u></p> <p>Analiza statystyczna: statystyka opisowa. Modele Gaussa i Bayesa wykorzystano do porównania i wyciągnięcia wniosków na temat prawdopodobieństwa średniej zmiany odpowiednio ABR i TCC⁴⁹ po przejściu z profilaktyki FVIII na emicizumab. Ponadto porównania ABR i TCC przed i po zmianie terapii przeprowadzono przy użyciu testu rang Wilcozona jako drugorzędowe punkty końcowe;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć męska; • brak inhibitora FVIII; • leczenie profilaktyczne czynnikiem VIII w okresie przed przejściem na emicizumab; • posiadanie ubezpieczenia medycznego przez ≥ 6 miesięcy przed indeksowaniem oraz przez ≥ 6 miesięcy po indeksowaniu (bez przerwy w ubezpieczeniu maksymalnie 45 dni); • roczna dawka czynnika VIII ≥ 2340 j.m./kg⁵⁰ (ekwiwalent średniej dawki 45 IU/kg/tydzień niezależnie od liczby infuzji)⁵¹ (ciągła profilaktyka FVIII). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rozpoznania w odstępie ≥ 30 dni w czasie trwania badania spośród: choroby von Willebranda, hemofilii B, nabytej hemofilii A lub nabytego niedoboru czynnika krzepnięcia; • obecność inhibitora czynnika VIII na początku badania definiowane jako: zastosowanie czynnika omijającego (koncentratu aktywowanych czynników Feiba® lub rekombinowanego aktywowanego czynnika VII/VIIa) lub zastosowanie rytuksymabu lub terapii indukcji tolerancji immunologicznej⁵².

⁴⁹ ang. *total cost of care* – całkowity koszt opieki

⁵⁰ ponieważ masa ciała chorych nie była znana, średnie zużycie czynnika FVIII określano na podstawie średnich krajowych danych dla danego wieku

⁵¹ z wyłączeniem jednostek stosowanych przez 7 dni przed rozpoznaniem krwawienia

⁵² ITI określano jako zastosowanie leku Bethesda®/Nijmegen® w dowolnym momencie w całym okresie początkowym, połączone z wysoką dawką czynnika FVIII (co najmniej 3-krotność mediany IU dla chorego w podobnym wieku przez więcej niż 5 kolejnych 28-dniowych okresów, z dozwoloną 1 przerwą gap18) w okresie poprzedzającym przejście na EMI

Escobar 2023a		
DANE DEMOGRAFICZNE		
Parametr		Grupa badana
Liczba chorych		101
Mężczyźni, n (%)		101 (100,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		15,0 (3,00; 63,00)
Wiek, średnia (SD) [lata]		18,61 (12,07)
Rok indeksowania, n (%)	2018	20 (19,8)
	2019	81 (80,2)
Grupa wiekowa, n (%)	3-6 lat	6 (5,9)
	7-12 lat	24 (23,8)
	13-18 lat	36 (35,6)
	> 18 lat	35 (34,7)
Zużycie FVIII przed zmianą na EMI [j.m./kg/tydzień], średnia (SD)		100,11 (57,58)
Rodzaj płatnika, n (%)	Komercyjny	44 (43,6)
	Medicaid	57 (56,4)
Wskaźnik CCI w okresie początkowym, średnia (SD)		0,56 (1,54)
Wskaźnik CCI, n (%)	0	75 (74,3)
	1	19 (18,8)
	2	1 (1,0)
	3+	6 (5,9)
INTERWENCJA		
Interwencja badana:		
Przejdźcie na stosowanie emicizumabu po stosowaniu profilaktycznego leczenia koncentratem czynnika VIII.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> roczny wskaźnik krwawień. 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe analizowane w podgrupach chorych <18 r.ż.; pozostałe punkty końcowe, inne niż te które zostały wymienione w kryteriach PICOS (np. TCC) 		

13.5.5. ab. konf. Wall 2023

ab. konf. Wall 2023	
METODYKA	
Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne z udziałem chorych leczonych EMI od 01.08.2019 r. do 30.09.2021. w ramach praktyki klinicznej w UK	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> ciężka hemofilia A; brak inhibitora; zmiana leczenia z profilaktyki czynnikami FVIII na emicizumab w okresie 01.08.2019-30.09.2021; dane z dziennika terapii domowej Haemtrack dla min. 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia EMI. 	
Dane demograficzne	
Parametr	EMI
Liczba chorych	401
INTERWENCJA	
Interwencja badana: brak danych dotyczących dawki EMI, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> redukcja krwawień; stawy docelowe. 	
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> pozostałe punkty końcowe, inne niż te które zostały wymienione w kryteriach PICOS. 	

13.5.6. ab. konf. Hay 2022

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

13.5.7. ab. konf. Arcudi 2021

ab. konf. Arcudi 2021		
METODYKA		
<p>Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne z udziałem chorych leczonych EMI w ramach badań porejestacyjnych w ośrodku w Mediolanie.</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy po rozpoczęciu terapii EMI.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemofilia A; • brak lub obecność inhibitora; • zmiana terapii na EMI w ramach badań porejestacyjnych. 		
Dane demograficzne		
Parametr	EMI	
Liczba chorych	22	
Dorośli, n (%)	17 (77,3)	
Stopień ciężkości choroby, n (%)	Ciężka	21 (95,5)
	Umiarkowana	1 (4,5)
Występowanie inhibitora FVIII, n (%)	2 (9,1)*	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Emicizumab podawany w dawce podtrzymującej 1,5 mg/kg masy ciała/tydzień po wcześniejszym podawaniu przez 4 tygodnie dawki inicjującej 3 mg/kg masy ciała/tydzień.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania krwawień. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla podgrupy chorych pediatrycznych; • pozostałe punkty końcowe, inne niż te które zostały wymienione w kryteriach PICOS. 		

*dorośli chorzy, u których zastosowano leczenie omijające inhibitor

14. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 52.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>CADTH 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska	Baza Medline przez Ovid (od 1946 r.) Baza Embase przez Ovid (od 1974 r.) Baza Pubmed Rejestry badań klinicznych: the ClinicalTrials.gov, the WHO International Clinical Trials Registry Platform search portal, Health Canada's Clinical Trials Database, oraz the European Union Clinical Trials Register Data wyszukiwania: 29 lipca 2020 r. (dodatkowe wyszukiwanie: 18 listopada 2020 r.) Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie literatury szarej	Ocena korzyści oraz ryzyka związanego ze stosowaniem wstrzyknięć emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora, jako rutynowej profilaktyki krwawień oraz zmniejszenia ich ilości.	Do przeglądu włączono 2 badania <i>HAVEN 3</i> i <i>HAVEN 4</i> . Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy metaanaliz sieciowych (NMA) otrzymane przez sponsora porównujący EMI z innymi metodami leczenia (badania <i>HAVEN 3</i> , <i>A-LONG</i> , <i>LEOPOLD2</i> , <i>SPINART</i> oraz <i>Valentino 2012</i> . Na podstawie włączonych badań dla EMI stwierdzono poprawę w zakresie oceny krwawień u chorych względem braku profilaktyki krwawień. Wyniki z badania <i>HAVEN 4</i> były spójnie z wynikami z badania <i>HAVEN 3</i> dla grupy stosującej EMI. Autorzy wskazali, że ocena jakości życia u chorych była niemożliwa do przeprowadzenia. Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stwierdzono reakcje w miejscu podania. Nie raportowano żadnego zgonu u chorych. Dodatkowo przedstawiona analiza NMA wskazuje na prawdopodobnie wyższą skuteczność EMI względem czynników FVIII w redukcji liczby krwawień u chorych z ciężką hemofilią bez inhibitora. Wyniki

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

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość	Data przeszukania: maj 2018 r.	emicizumabem z profilaktyką czynnikiem VIII u chorych z hemofilią A bez inhibitorów przy użyciu dwóch podejść: NMA i dodatkowych analiz podgrup z badania HAVEN 3.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie RCT dla profilaktyki emicizumabem: HAVEN 3; • 3 badania RCT dla profilaktyki czynnikami VIII: A-LONG, LEOPOLD 2, SPINART. <p>Dowody wykazały, że wskaźnik wszystkich krwawień leczonych był niższy w przypadku profilaktyki EMI w porównaniu z profilaktyką FVIII (RR) = 0,36; 95% CrI [0,13 ; 0,95]. Zbieżne wyniki zaobserwowano w analizach wrażliwości. Dodatkowe analizy w podgrupach w badaniu HAVEN 3 również wykazały niższy wskaźnik krwawień leczonych w przypadku profilaktyki EMI w porównaniu z profilaktyką FVIII (RR = 0,38; 95% CI 0,186 ; 0,790] i RR = 0,472; 95% CI 0,258 ; 0,866 w dwóch podgrupach wg definicji poniżej).</p> <p>Podgrupy w badaniu HAVEN 3 obejmowały chorych przyjmujących FVIII według wytycznych WFH oraz chorych, przyjmujących FVIII według europejskich kryteriów dawkowania.</p> <p><u>Wyniki z NMA i dodatkowych analiz podgrup w badaniu HAVEN 3 potwierdzają wyższość profilaktyki EMI nad profilaktyką FVIII u chorych z hemofilią A bez inhibitorów.</u></p>
Rodriguez-Merchan 2019	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB	Baza PubMed (Medline); Baza Cochrane.	Celem przeglądu systematycznego był przegląd rozwoju i potencjalnej roli	Do przeglądu systematycznego włączono 37 badań, w tym HAVEN 3 i HAVEN 4.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: umiarkowana	W stosownych przypadkach brano pod uwagę abstrakty konferencyjne i inne źródła dowodów, jeśli informacje nie wynikały jednoznacznie z włączonej literatury. Data przeszukania: 15 października 2018.	emicizumabu w leczeniu chorych z hemofilią A z inhibitorami i bez nich.	Wykazano, że podskórne wstrzykiwanie EMI raz w tygodniu w trzech dawkach jest skuteczne jako profilaktyka zapobiegająca krwawieniom u większości chorych z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII. Podobnie zapobieganie krwawieniom obserwowano również u ponad 2/3 chorych bez inhibitorów czynnika VIII. U 2 chorych rozwinęły się zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, a u 3 chorych mikroangiopatia zakrzepowa. Te powikłania zakrzepowe występowały w połączeniu z czynnikami omijającymi FVIII. Należy podkreślić, że producent zaleca nie łączenie emicizumabu z czynnikami omijającymi. U chorych, którzy nie stosowali ww. leków łącznie nie obserwowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Mediana rocznego wskaźnika krwawień leczonych uległa redukcji po zastosowaniu EMI zarówno u chorych z i bez inhibitora FVIII. Główną zaletą EMI jest podskórne podawanie i skuteczność niezależnie od obecności inhibitorów.

15. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 53.

Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		CADTH 2021	Blair 2019	Reyes 2019	Rodriguez-Merchan 2019
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE	TAK	NIE
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		CADTH 2021	Blair 2019	Reyes 2019	Rodriguez-Merchan 2019
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	TAK	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d	TAK	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	n/d	TAK	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	n/d	NIE	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Częściowo TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Bardzo niska	Umiarkowana	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

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

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

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

16. Skale oceny jakości badań

Tabela 54.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 55.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

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

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

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

Tabela 56.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 57.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 58.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

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

Tabela 59.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

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

Tabela 62.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdział: 3.6.2, 13.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział: 3.6.1, 14, 15
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział: 6.1, 7.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział: 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział: 13.3, 13.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdział: 0, 21.1
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział: 13.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział: 13.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział: 13.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział: 13.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział: 13.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział: 13.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział: 13.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział: 13.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział: 6, 6.6
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział: 9

19. Spis tabel

Tabela 1. Schemat PICOS	24
Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	37
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	43
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>HAVEN 3</i> wg zaleceń Cochrane	49
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	54
Tabela 6. Roczny wskaźnik krwawień	60
Tabela 7. Roczny wskaźnik krwawień	62
Tabela 8. Roczny wskaźnik krwawień	64
Tabela 9. Roczny wskaźnik krwawień	65
Tabela 10. Częstość występowania krwawień	68
Tabela 11. Częstość występowania krwawień	71
Tabela 12. Częstość występowania krwawień	74
Tabela 13. Częstość występowania krwawień	75
Tabela 14. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych	76
Tabela 15. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C)	79
Tabela 16. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C)	79

Tabela 17. Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C).....	82
Tabela 18. Istotna klinicznie poprawa oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C).....	83
Tabela 19. Średnia zmiana wyniku wg Haem-A-QoL na podstawie zbiorczej analizy z badań <i>HAVEN 3-4</i>	84
Tabela 20. Średni wynik kwestionariusz Haem-A-QoL	85
Tabela 21. Wyniki analizy zbiorczej z badań <i>HAVEN 3</i> i <i>HAVEN 4</i> dotyczące oceny jakości życia wg Haem-A-QoL na podstawie publikacji <i>Skinner 2021</i>	86
Tabela 22. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu (porównanie grupa A vs C).....	88
Tabela 23. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L w 25. tygodniu (porównanie grupa B vs C).....	88
Tabela 24. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref.....	91
Tabela 25. Ocena satysfakcji z leczenia wg <i>SQ-ISHI</i>	93
Tabela 26. Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa A vs C)	96
Tabela 27. Liczba dni hospitalizacji (porównanie grupa B vs C)	96
Tabela 28. Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa A vs C)	98
Tabela 29. Częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych (porównanie grupa B vs C)	98
Tabela 30. Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania <i>Escobar 2023</i>	100
Tabela 31. Ocena liczby krwawień na podstawie badania <i>Escobar 2023</i>	101
Tabela 32. Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badania <i>Escobar 2023a</i> ..	104
Tabela 33. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Wall 2023</i>	105

Tabela 34. Ocena skuteczności emicizumabu u chorych z krwawieniami do stawów wg kryteriów ISTH na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Wall 2023</i>	105
Tabela 35. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hay 2022</i>	106
Tabela 36. Ocena skuteczności emicizumabu u chorych z krwawieniami do stawów wg kryteriów ISTH na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Hay 2022</i>	107
Tabela 37. Ocena skuteczności emicizumabu na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Arcudi 2021</i>	107
Tabela 38. Częstość występowania zgonu u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki	111
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosownym leczeniem (w tym ciężkich) u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki	113
Tabela 40. Częstość powstania nowych inhibitorów czynnika FVIII u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki	118
Tabela 41. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i zdarzeń niepożądanych (porównanie grupa A vs grupa C)	120
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i zdarzeń niepożądanych (porównanie grupa B vs grupa C).....	121
Tabela 43. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	122
Tabela 44. Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dla leku Hemlibra®	128
Tabela 45. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych emicizumabem	132

Tabela 46. Ocena rocznego wskaźnika krwawień na podstawie badań obserwacyjnych <i>Escobar 2023 i Escobar 2023a</i>	137
Tabela 47. Ocena skuteczności emicizumabu u chorych ≥ 18 . r.ż. na podstawie abstraktów konferencyjnych <i>Wall 2023, Hay 2022 i Arcudi 2021</i>	138
Tabela 48. Roczny wskaźnik krwawień: grupa A vs B	146
Tabela 49. Roczny wskaźnik krwawień: grupa B vs C	148
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	152
Tabela 51. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	153
Tabela 52. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	169
Tabela 53. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	173
Tabela 54. Kryteria Cook.....	176
Tabela 55. Skala AMSTAR 2.....	176
Tabela 56. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	178
Tabela 57. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	178
Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	179
Tabela 59. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	180
Tabela 60. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	182
Tabela 61. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	182
Tabela 62. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	183
Tabela 63. Powody wykluczenia publikacji	190

20. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	29
Rysunek 2. Schemat przydziału chorych do grup w badaniu <i>HAVEN 3</i>	35
Rysunek 3. Zmiana wyniku wg SQ-ISHI	94

21. Bibliografia

21.1. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 63.
Powody wykluczenia publikacji

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Andrade 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Andrade A.P.E, Mannucci P.M., Kessler C.M., Emicizumab: the hemophilia A game changer, <i>Haematologica</i> . 2023; 1-29
<i>Arcudi 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski	Arcudi S., Gualtierotti R., Marino S. i in., Real-world data on emicizumab prophylaxis in the Milan cohort, <i>Haemophilia</i> . 2022; 28(5):e141-e144
<i>Astermark 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza MAIC. Do analizy nie włączano opracowań wtórnych, które nie spełniają kryterium przeglądu systematycznego.	Astermark J., Buckner T.W., Frenzel L. i in., Matching-adjusted indirect comparison of bleeding outcomes in severe haemophilia A: Comparing valoctocogene roxaparvovec gene therapy, emicizumab prophylaxis, and FVIII replacement prophylaxis, <i>Haemophilia</i> . 2023; 29(4):1087-1094
<i>Bansal 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski	Bansal S., Donners A.A.M.T., Fischer K. i in., Low dose emicizumab prophylaxis in haemophilia a patients: A pilot study from India, <i>Haemophilia</i> . 2023; 29(3):931-934
<i>Barg 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE z udziałem chorych z inhibitorem (29% (31/107)) oraz bez inhibitora (71% (76/107)). W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu	Barg A.A., Budnik I., Avishai E. i in. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring., <i>Haemophilia</i> . 2021; 27(3):383-391

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (dorosłych chorych bez inhibitora). Zgodnie z kryteriami PICOS w przypadku badań jednoramiennych lub badań obserwacyjnych porównujących różne kohorty (np. kohorta chorych na hemofilię A z inhibitorem vs kohorta chorych na hemofilię bez inhibitora), wykluczano badania, w których nie przedstawiono zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej.	
<i>Cafuir 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cafuir L., Kruse-Jarres R., Mancuso M.E. i in., Emicizumab for hemophilia A without inhibitors, Expert Rev Hematol. 2019; 12(7):515-524
<i>Cafuir 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Ocena wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oraz kosztów związanych z leczeniem u chorych z hemofilią A.	Cafuir L., Estrin A., Chen E. i in. Early real-world experience with emicizumab and concomitant factor VIII replacement products in adult males with Hemophilia A without inhibitors., J Med Econ. 2022; 25(1):984-992
<i>Callaghan 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badań HAVEN 1-3. W publikacji przedstawiono głównie statystyki dotyczące liczby krwawień nieleczonych oraz lokalizację krwawień.	Callaghan M.U., Asikanius E., Lehle M. i in. Untreated bleeds in people with hemophilia A in a noninterventional study and inpatient comparison after initiating emicizumab in HAVEN 1-3., Res Pract Thromb Haemost. 2022; 13;6(6):e12782
<i>Castaman 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne oceniające bezpieczeństwo i powodzenie operacji u chorych z hemofilią A bez/z inhibitora. W badaniu nie oceniano ABR.	Castaman G., Linari S., Pieri L. i in., Safe and Successful Surgical Outcome in Persons with Hemophilia A with and without Inhibitors Treated with Emicizumab: A Large, Single Center, Real-World Experience., J Clin Med. 2023; 12(6):2317
<i>Chamouard 2023</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie satysfakcji pacjentów. W badaniu nie oceniano ABR.	Chamouard V., Freyssenge J., Duport G. i in., Evaluation of the care pathway in the context

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			of the dispensing of emicizumab (Hemlibra) in community and hospital pharmacies in France: A patient satisfaction survey, Haemophilia. 2023; 29(6):1490-1498
<i>Cohen 2023</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne oceniające bezpieczeństwo i powodzenie operacji u chorych z hemofilią A bez/z inhibitora. W badaniu nie oceniano skuteczności EMI w odniesieniu do ABR.	Cohen O., Levy-Mendelovich S., Budnik I. i in., Management of surgery in persons with hemophilia A receiving emicizumab prophylaxis: data from a national hemophilia treatment center, Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2023; 7(6):102178
<i>D'Albini 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne mające na celu optymalizację dawki, częstotliwości i kombinacji fiolek emicizumabu stosowanego na poziomie specjalistycznej apteki.	D'Albini L., Dorholt M., Gallucci L., Optimizing maintenance dosing of emicizumab-kxwh as prophylaxis in hemophilia A: Dosing to product labeling while minimizing drug waste, J Manag Care Spec Pharm. 2023; 29(1):47-57
<i>Donners 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny oceniający emicizumab w schemacie dawkowania niezgodnym z ChPL (standardowo w fazie podtrzymującej EMI podaje się co 1., 2. lub 4. tyg.). W badaniu <i>Donners 2021</i> schemat dawkowania był dostosowany do zużycia pełnej fiołki przy jednorazowym podaniu leku.	Donners A., Rademaker C., Bevers L. i in., Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review, Clin Pharmacokinet. 2021; 60(11): 1395-1406
<i>Donners 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym chorzy stosowali EMI niezgodnie ze standardowym schematem podawania leku. Badanie dotyczyło głównie farmakokinetyki leku.	Donners A.A.M.T., van der Zwet K., Rademaker C.M.A., i in., The efficacy of the entire-vial dosing of emicizumab: Real-world evidence on plasma concentrations, bleeds, and drug waste., Res Pract Thromb Haemost. 2023; 7(2):100074

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Ebbert 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie RWE. Celem badania było porównanie wyników leczenia EMI w grupie chorych z inhibitorem (N=22) względem chorych bez inhibitora (N=18). W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Ebbert P.T., Xavier F., Seaman C.D. i in., Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors., Haemophilia. 2020; 26(1):41-46
<i>Escobar 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski	Escobar M., Dunn A., Quon D. i in., A phase IV, multicentre, open-label study of emicizumab prophylaxis in people with haemophilia A with or without FVIII inhibitors undergoing minor surgical procedures, Haemophilia. 2022; 28(4):e105-e108
<i>Franchini 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny którego celem jest ocena zastosowania EMI u chorych z hemofilią A z inhibitorem	Franchini M., Marano G., Pati I. i in., Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review., Blood Transfus. 2019; 17(3):223-228
<i>Franchini 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie przedstawiono wyników leczenia EMI we wnioskowanej populacji.	Franchini M., Marano G., Pati I. i in., Investigational drugs to treat hemophilia, Expert Opin Investig Drugs 2020; 29(3):295-301
<i>Gelbenegger 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Gelbenegger G., Schoergenhofer C., Knoebl P. i in., Bridging the Missing Link with Emicizumab: A Bispecific Antibody for Treatment of Hemophilia A, Thromb Haemost. 2020; 120(10):1357-1370
<i>Gourzoulidis 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Gourzoulidis G., Stefanou G., Economou M. i in., Application of Multicriteria Decision Analysis to Determine the Value of Prophylaxis Relative to On-Demand Treatment in Hemophilia A and Emicizumab versus Replacement Therapy

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			in the Greek Healthcare Setting., Clin Drug Investig. 2022; 42(1):75-85
<i>Gualtierotti 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano emicizumabu.	Gualtierotti R., Pasca S., Ciavarella A. i in., Updates on Novel Non-Replacement Drugs for Hemophilia, Pharmaceuticals (Basel) 2022; 15(10):1183
<i>Holstein 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Holstein K., Albisetti M., Bidlingmaier C. i in., Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A, Hamostaseologie. 2020; 40(5):561-571
<i>Kiialainen 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>HAVEN 3</i> , w której przedstawiono ocenę markerów zdrowia kości i stawów. Punkt ten nie był analizowany w ramach niniejszego raportu.	Kiialainen A., Niggli M., Kempton C.L. i in. Effect of emicizumab prophylaxis on bone and joint health markers in people with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the <i>HAVEN 3</i> study., Haemophilia. 2022; 28(6):1033-1043
<i>Klamroth 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza MAIC. Do analizy nie włączano opracowań wtórnych, które nie spełniają kryterium przeglądu systematycznego.	Klamroth R., Wojciechowski P., Aballéa S. i in. Efficacy of rFVIII-Fc versus Emicizumab for the Treatment of Patients with Hemophilia A without Inhibitors: Matching-Adjusted Indirect Comparison of A-LONG and HAVEN Trials., J Blood Med. 2021; 12:115-122
<i>Krumb 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Ankieta przeprowadzona wśród europejskich lekarzy.	Krumb E., Fijnvandraat K., Makris M. i in. Adoption of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey., Haemophilia. 2021; 27(5):736-743
<i>Kruse-Jarres 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza wyników z badań <i>HAVEN 1-4</i> dotycząca oceny zabiegów chirurgicznych.	Kruse-Jarres R., Peyvandi F., Oldenburg J. i in. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies., Blood Adv. 2022; 6(24):6140-6150

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Langer 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Langer A.L., Etra A., Aledort L., Evaluating the safety of emicizumab in patients with hemophilia A. Expert Opin Drug Saf. 2018; 17(12):1233-1237
<i>Levy-Mendelovich 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na hemofilię A z inhibitorem oraz bez inhibitora. W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Levy-Mendelovich S., Brutman-Barazani T., Budnik I. i in., Real-World Data on Bleeding Patterns of Hemophilia A Patients Treated with Emicizumab., J Clin Med. 2021; 10(19):4303
<i>Lingamaiah 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Lingamaiah D., Ns S., Murti K. i in., Emicizumab: an FDA-Approved Monoclonal Antibody in the Treatment of Hemophilia A Current Pharmacology Reports 2022; 8(2):121-129
<i>López-Jaime 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	López-Jaime F.J., Benítez O., Díaz Jordán B.L. i in., Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab, Hematology. 2023; 28(1):2166334
<i>Mahlangu 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mahlangu J., Emicizumab for the prevention of bleeds in hemophilia A, Expert Opin Biol Ther. 2019; 19(8):753-761
<i>Mahlangu 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mahlangu J., Bassa F., Bassingthwaite M. i in., Prophylaxis is the new standard of care in patients with haemophilia, S Afr Med J. 2022; 112(6):405-408
<i>Mazurkiewicz 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mazurkiewicz Ł., Czernikiewicz K., Rupa-Matysek J. i in., Emicizumab: a novel drug in hemophilia A prophylaxis - a narrative review, Expert Rev Hematol. 2022; 15(10):933-942

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>McCary 2020</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyło jedynie 5 dorosłych chorych bez inhibitora.	McCary I., Guelcher C., Kuhn J., i in. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures., Haemophilia. 2020; 26(4):631-636
<i>Misgav 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, jednoramienne z udziałem 17 osób po 50 r.ż. chorych na hemofilię z oraz bez inhibitora. W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Misgav M., Brutman-Barazani T., Budnik I. i in. Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data., Haemophilia. 2021; 27(2):253-260
<i>Morfini 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Morfini M., Marchesini E., The availability of new drugs for hemophilia treatment, Expert Rev Clin Pharmacol. 2020; 13(7):721-738
<i>Nakajima 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie w populacji japońskiej.	Nakajima Y., Mizumachi K., Shimonishi N. i in. Comparisons of global coagulation potential and bleeding episodes in emicizumab-treated hemophilia A patients and mild hemophilia A patients., Int J Hematol. 2022; 115(4):489-498
<i>Ocaña Gómez 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku hiszpańskim.	Ocaña Gómez M.Á., Ferrer Machín A., Vera Cabrera M. i in., Efficacy and safety of prophylaxis with emicizumab in hemophilia A: A study of 13 patients, Med Clin (Barc). 2023; S0025-7753(23)00474-8
<i>Oka 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym oceniano percepcję chorego dotyczącą aspektów klinicznych choroby: samoocena ogólnego stanu zdrowia, ból przewlekły, częstość krwawień spontanicznych, częstość krwawień pourazowych i umiejętność rozpoznawania krwawień. W publikacji nie przedstawiono wyników	Oka G., Roussel-Robert V., Levivien C. i in., Assessment of the clinical perception, quality of life and satisfaction of patients with severe congenital haemophilia A without inhibitor after 1 year of emicizumab therapy., Haemophilia. 2023

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem.	
<i>Okaygoun 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Okaygoun D., Oliveira D.D., Soman S. i in., Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms, J Biomed Sci 2021; 28 (64)
<i>Okolo 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym oceniano przestrzeganie zaleceń leczenia EMI u chorych z hemofilią A.	Okolo A., Shapiro A., Janson I. i in., Psychometrics and applications of a novel self-report measure of emicizumab adherence: VERITASNexGen, Haemophilia. 2023; 29(5):1299-1305
<i>Peyvandi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza wtórna dot. danych z globalnej bazy danych bezpieczeństwa EMI.	Peyvandi F., Mahlangu J.N., Pipe S.W. i in., Application of a hemophilia mortality framework to the Emicizumab Global Safety Database., J Thromb Haemost. 2021;19 Suppl 1 (Suppl 1):32-41
<i>Pipe 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza wyników z badań HAVEN 1-4, której celem była ocena czasu do wystąpienia krwawień leczonych w zależności od dawki EMI.	Pipe S.W., Trzaskoma B., Minhas M. i in., Efficacy of emicizumab is maintained throughout dosing intervals for bleed prophylaxis., Res Pract Thromb Haemost. 2023; 7(2):100077
<i>Prezotti 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Prezotti A.N.L., Frade-Guanaes J.O., Yamaguti-Hayakawa G.G. i in., Immunogenicity of Current and New Therapies for Hemophilia A, Pharmaceuticals (Basel) 2022;15(8):911
<i>Schmitt 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza danych m.in. z badań HAVEN 1-4 dotycząca zmiany dawkowania EMI u chorych.	Schmitt C., Emrich T., Chebon S. i in., Low immunogenicity of emicizumab in persons with haemophilia A., Haemophilia. 2021; 27(6):984-992
<i>Schmitt 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza danych m.in. z badań HAVEN 1-4 dotycząca zmiany dawkowania EMI u chorych.	Schmitt C., Mancuso M.E., Chang T. i in., Emicizumab dose up-titration in case

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			of suboptimal bleeding control in people with haemophilia A, Haemophilia. 2023; 29(1):90-99
<i>Shima 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania fazy 1/2 z udziałem 18 chorych rasy japońskiej.	Shima M., Hanabusa H., Taki M. i in. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors., Blood Adv. 2017; 1(22):1891-1899
<i>Shima 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania fazy 1/2 z udziałem 18 chorych rasy japońskiej.	Shima M., Nagao A., Taki M. i in. Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A., Haemophilia. 2021; 27(1):81-89
<i>Shima 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Shima M., Bispecific antibodies for the treatment of hemophilia A, Expert Opin Biol Ther. 2022; 22(8):1029-1042
<i>Sun 2022</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RWE z udziałem chorych z umiarkowaną do ciężką hemofilią A bez inhibitora. Pod względem skuteczności porównano kohorty: emicizumab po ≥6 mies. profilaktycznego podawania FVIII vs rurioctocog alfa pegol po ≥6 mies. profilaktycznego podawania FVIII. Rurioctocog alfa pegol nie jest finansowany w Polsce u dorosłych.	Sun S.X., Frick A., Balasa V. i in., Real-world study of rurioctocog alfa pegol and emicizumab in US clinical practice among patients with hemophilia A., Expert Rev Hematol. 2022; 15(10):943-950
<i>Swan 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Swan D., Mahlangu J., Thachil J., Non-factor therapies for bleeding disorders: A primer for the general haematologist, EJHaem. 2022; 3(3):584-595
<i>Swan 2022a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne, jednoramienne z udziałem 10 chorych na hemofilię A, w tym 1 chorym na hemofilię A z inhibitorem. W badaniu przeprowadzono ocenę konieczności podawania czynników okołozabiegowo przy usuwaniu CVAD.	Swan D., Paran S., Nolan B., Port removal in patients receiving emicizumab prophylaxis: A single centre experience and review of the literature., Haemophilia. 2022; 28(1):42-45

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Valentino 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Valentino L.A., Khair K., Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: treatment options and considerations, Expert Rev Hematol. 2020; 13(7):731-743
<i>Veeranki 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Celem badania było poznanie obszarów konsensusu i braku zgody wśród hematologów co do preferencji w zakresie podejść terapeutycznych u trudnych w leczeniu chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora.	Veeranki S.P., Pednekar P., Graf M. i in.; A Delphi Consensus Approach for Difficult-to-Treat Patients with Severe Hemophilia A without Inhibitors., J Blood Med. 2021; 12:913-928
<i>von Mackensen 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja określająca MCID dla kwestionariusza Haem-A-QoL.	von Mackensen S., Catalani O., Asikanius E. i in. Determining meaningful health-related quality-of-life improvement in persons with haemophilia A using the Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL)., Haemophilia. 2020; 26(6):1019-1030
<i>Warren 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na hemofilię A z inhibitorem oraz bez inhibitora. W publikacji nie przedstawiono wyników dla zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej (chorych bez inhibitora).	Warren B.B., Chan A., Manco-Johnson M. i in. Emicizumab initiation and bleeding outcomes in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single-center report., Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5(5):e12571
<i>Yang 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>HAVEN 5</i> z udziałem populacji azjatyckiej.	Yang R., Wang S., Wang X. i in. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5)., Res Pract Thromb Haemost. 2022; 6(2):e12670
<i>Yoneyama 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Yoneyama K., Schmitt C., Portron A. i in., Clinical pharmacology of emicizumab for the treatment of hemophilia A, Expert Rev Clin Pharmacol. 2023; 16(9):775-790

Źródło: opracowanie własne

21.2. Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne	
<i>ab. konf. Arcudi 2021</i>	Arcudi S., Ciavarella A., Gualtierotti R. i in., Real-World Experience with Emicizumab Prophylaxis in the Milan Cohort: A Single-Center Experience 322. Disorders Of Coagulation Or Fibrinolysis: Clinical And Epidemiological, November 5, 2021
<i>ab. konf. Hay 2022</i>	Hay C., Wall C., Xiang H. i in. Emicizumab prophylaxis in severe hemophilia A without inhibitors: outcome and indications from the UK hemophilia centre doctors' organisation. Haemophilia. 2022;28 PO054: s50-51
<i>ab. konf. Mahlangu 2023</i>	Mahlangu J., Jiménez-Yuste V., Ventriglia G., i in., Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for severe haemophilia a without FVIII inhibitors: efficacy and safety analyses from HAVEN 3&4, Haemophilia. 2023;29 (Suppl. 1):95-96
<i>ab. konf. Wall 2023</i>	Wall C., Xiang H., Palmer B. i in., Emicizumab prophylaxis in people with severe haemophilia A without inhibitors: outcomes from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, ISTH 2022 Congress OC 30.1
<i>Callaghan 2021</i>	Callaghan M., Negrier C., Paz-Priel I., i in. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021 Apr 22;137(16):2231-2242.
<i>EMA 2019</i>	EMA, Assessment report Hemlibra. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002, 2019, 1-180
<i>Escobar 2023</i>	Escobar M., Bullano M., Mokdad A.G., i in., A real-world evidence analysis of the impact of switching from factor VIII to emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors, Expert review of hematology 2023, VOL. 16, NO. 6, 467–474
<i>Escobar 2023a</i>	Escobar M., Agrawal N., Chatterjee S., i in., Impact of switching prophylaxis treatment from factor VIII to emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors. J Med Econ. 2023 Jan-Dec;26(1):574-580
<i>Kempton 2021</i>	Kempton C., Trask P., Parnes A., i in., Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors, Haemophilia. 2021;27:221–228.
<i>Mahlangu 2018</i>	Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., i in. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018 Aug 30;379(9):811-822.
<i>Pipe 2019</i>	Pipe S., Shima M., Lehle M., i in. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol. 2019 Jun;6(6):e295-e305.
<i>Skinner 2021</i>	Skinner M., Négrier C., Paz-Priel I., i in. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia. 2021 Sep;27(5):854-865.
Opracowania wtórne	
<i>Blair 2019</i>	Blair H.A., Emicizumab: A Review in Haemophilia A, Drugs 2019, 79(15):1697-1707
<i>CADTH 2021</i>	CADTH, Clinical Review Report: Emicizumab (Hemlibra): Hoffmann-La Roche Ltd: Indication: Bleeding prevention, hemophilia A [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Feb., CADTH Common Drug Reviews
<i>Reyes 2019</i>	Reyes A., Révil C., Niggli M. i in., Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. Curr Med Res Opin. 2019 Dec;35(12):2079-2087.
<i>Rodriguez-Merchan 2019</i>	Rodriguez-Merchan E.C., Valentino L.A., Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal, Haemophilia 2019, 25(1):11-20
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADRReports 2023</i>	ADRReports, http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html (data dostępu: 27.10.2023 r.)
<i>ChPL Hemlibra®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hemlibra® (data aktualizacji: 07.05.2023 r.), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 27.10.2023 r.)
<i>EMA 2019</i>	EMA, Assessment report Hemlibra. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002, 2019, 1-180
<i>FDA 2023</i>	U.S. Food and Drug Administration, HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh), 2023
<i>PRAC 2018</i>	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 09-12 April 2018
<i>PRAC 2018a</i>	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 09-12 July 2018
<i>WHO UMC 2023</i>	WHO UMC, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 27.10.2023 r.)

21.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>APD Hemlibra®</i>	Analiza problemu decyzyjnego, Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5): 376-80
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Day 2022</i>	Day R.J., Takemoto C., Sharathkumar A., i in., Associated comorbidities, health care utilization & mortality in hospitalized patients with haemophilia in the United States: Contemporary nationally representative estimates, <i>Haemophilia</i> .2022;28:532–541
<i>EMA 2019</i>	European Medicines Agency, Assessment report, Hemlibra®, 2019
<i>Formularz NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 04.10.2023 r.)
<i>Hemostaza 2023</i>	Hemostaza, https://hemostaza.edu.pl/pacjent/news/id/901-ten-lek-dostepny-tylko-dla-niektorych-chorych-pacjenci-maja-nadzieje-ze-to-sie-zmieni , (data dostępu: 27.10.2023 r.)
<i>Higgins 2023</i>	Higgins J., Thomas J., Chandler J., i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
<i>Kempton 2021</i>	Kempton C., Trask P., Parnes A., i in., Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors, <i>Haemophilia</i> . 2021;27:221–228
<i>Konkle 2020</i>	Konkle B.A., Recht M., Hilger A., Marks P., The critical need for postmarketing surveillance in gene therapy for haemophilia, <i>Haemophilia</i> . 2021;27(Suppl. 3):126–131
<i>Opracowanie AOTMiT 2023</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, Opracowanie nr: OT.422.0.1.2023a, 02.06.2023 r., 1-105
<i>PRISMA 2020</i>	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 6.05.2024 r.)
<i>PT 2021</i>	Pharmaceutical Technology, Late-stage pipeline agents set to mostly address unmet needs in haemophilia A and B, https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/late-stage-pipeline-agents-haemophilia/ , (data dostępu: 27.10.2023 r.)
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
<i>Szczeklik 2020</i>	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 2138, 32-33; 1716-1718
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
<i>Windyga 2016</i>	Windyga J., Chojnowski K., Klukowsja A. i in., Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), Acta Haematologica Polonica 216, 47: 86-114