



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 90/111

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego 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
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna • Kierunki analiz • Opis wyboru komparatorów • Aktualne postępowanie medyczne; • Streszczenie • Epidemiologia • Niezaspokojona potrzeba medyczna
	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Opis problemu zdrowotnego • Opis interwencji • Opis aktualnej praktyki klinicznej w Polsce i finansowania opcji terapeutycznych ze środków publicznych • Niezaspokojona potrzeba medyczna • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę	15
3.4. Rozpoznawanie.....	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	19
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	21
4.1. Zasady leczenia hemofilii A.....	21
4.2. Wytyczne kliniczne.....	27
5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i finansowanie opcji terapeutycznych ze środków publicznych	45
5.1. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne	46
5.2. Przetargi i zamówienia na leki hemostatyczne	50
5.3. Program lekowy	51
5.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	52

6. Interwencja – produkt leczniczy Hemlibra® (emicizumab)	57
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania dla leku Hemlibra®	61
7. Komparatory	69
8. Efekty zdrowotne	71
9. Rodzaj i jakość dowodów	75
9.1. Kierunki analiz – PICOS.....	76
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	79
10. Spis tabel	80
11. Bibliografia	81

Indeks skrótów

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

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

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

Streszczenie

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

POPULACJA

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, ślepotą, 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.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA

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

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

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 czym 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.

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

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.

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

1. Cel analizy

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

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

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

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

- z inhibitorami czynnika VIII;
- bez inhibitora czynnika VIII, u których występuje:
 - ciężka postać choroby (FVIII² < 1%)
 - umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym [ChPL Hemlibra®].

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

Niniejsze opracowanie dotyczy dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii A niepowikłanej inhibitorem, którzy spełniają następujące kryteria:

- udokumentowane wystąpienie co najmniej sześciu krwawień rocznie lub jednego samoistnego krwawienia zagrażającego życiu, jeżeli 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 FVIII 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

² czynnik VIII krzepnięcia krwi

- o brak tolerancji na koncentraty czynnika VIII, która w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwia dalsze ich stosowanie u chorego.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni emicizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Biorąc pod uwagę powyższe kryteria populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie czynnika VIII nie jest możliwe lub klinicznie wskazane.

W związku z powyższym jest to populacja szczególnie obciążona, u której istnieje silna niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznej, refundowanej opcji terapeutycznej. Populacja docelowa określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego została wyodrębniona zgodnie z prośbą ośrodków leczenia hemofilii o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Hemofilia to genetyczna choroba krwi zaliczana do grupy osoczowych skaz krwotocznych. Istotą choroby jest wrodzony brak lub niedobór czynników krzepnięcia krwi. Jeśli naczynie krwionośne (żyła, tętnica, kapilara) zostanie uszkodzone u zdrowej osoby, elementy krwi, płytki (trombocyty) oraz czynniki krzepnięcia, tworzą skrzep i zapobiegają przedłużonemu krwawieniu [MP 2017].

W zależności, jakiego czynnika brakuje, wyróżnia się hemofilię A (niedobór czynnika VIII, ICD-10³: D66), hemofilię B (niedobór czynnika IX) lub hemofilię C (niedobór czynnika XI).

Mutacja genu czynnika VIII lub IX na chromosomie X może doprowadzić do redukcji lub braku syntezy białka, bądź syntezy nieprawidłowego białka. Na hemofilię chorują głównie mężczyźni, a kobiety są jedynie nosicielkami i chorują bardzo rzadko. U około 30-50% chorych mutacja

³ ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

występuje spontanicznie, z ujemnym wywiadem rodzinnym. Ponadto hemofilia B jest 6-7 razy rzadsza od hemofilii A [MP 2023].

Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności czynnika VIII lub IX:

- <1% normy – ciężka;
- 1–5% normy – umiarkowana;
- >5 do <40% normy (lub $\geq 40\%$, w przypadku stwierdzenia chorobotwórczej mutacji genu cz. VIII) – łagodna [MP 2023].

3.3. Etiologia i patogeneza

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

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

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych. W pierwszej kolejności u chorych z podejrzeniem skazy krwotocznej wykonywane są badania przesiewowe hemostazy (tj. liczba płytek krwi, czas protrombinowy, stężenie fibrynogenu), na ich podstawie można wstępnie scharakteryzować zaburzenie krzepnięcia, co pozwala na podjęcie decyzji o szczegółowej diagnostyce [Szczeklik 2012, PSCH 2014, PTHiT 2016].

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

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Głównym objawem hemofilii jest skłonność do krwawień. Nasilenie hemofilii A zależy od stopnia niedoboru FVIII (ang. *factor VIII* – czynnik VIII). W zależności od stężenia czynnika krzepnięcia wyróżnia się trzy postacie hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną [MP 2023].

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

Tabela 1.
Klasyfikacja hemofilii A oraz główne objawy

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

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

Nasilenie objawów hemofilii zależy od stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia. Pierwsze objawy mogą wystąpić już od najwcześniejszego dzieciństwa, jednak zazwyczaj po raz

pierwszy występują między 1.-2. rokiem życia. Głównym objawem hemofilii jest krwawienie, które może pojawić się w każdym miejscu ciała, może być widoczne (zewnątrzne) lub niewidoczne (wewnętrzne, do jam ciała). Krwawienie może wystąpić jako konsekwencja urazu (w hemofilii umiarkowanej lub łagodnej) albo bez istotnej przyczyny – samoistne (najczęściej w hemofilii ciężkiej). Zazwyczaj krwawienia są zlokalizowane w stawach i mięśniach [MP 2017].

W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Inne objawy: krwawienia do mięśni, krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnętrzzaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów [MP 2023].

Z punktu widzenia chorego, za najbardziej dotkliwe objawy uznaje się krwawienia, które pojawiają się pomimo stosowania profilaktyki czynnikami krzepnięcia. Ze względu na kłopoty ze wzrokiem, drżenie rąk u osób starszych występują trudności z dostępem żylnym i autoiniekcją dożylną [Opracowanie AOTMiT 2023].

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

Rokowanie i powikłania

Obecnie rokowanie co do życia i zdrowia u chorych na hemofilię jest korzystne pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Oczekiwana długość życia chorych na hemofilię poprawiła się na tyle znacząco, że w części badań wskazuje się długość życia chorych nawet na ciężką hemofilię zbliżona jest do średniej. Na obecną sytuację złożyło się wiele czynników m.in. bezpieczne koncentraty czynników krzepnięcia (część chorych leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV (wirus zapalenia wątroby typu C), część również HBV (wirus zapalenia wątroby typu B), od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV (ludzki wirus niedoboru odporności) drogą czynników krzepnięcia produkowanych z osocza koncentratów jest niewielkie), postęp w zakresie badań genetycznych, zmiana modelu opieki nad chorymi [MP 2023, Szczeklik 2012, Klukowska 2011, Young 2012].

Wpływ na rokowanie chorego mogą mieć zarówno powikłania samej choroby (np. artropatia – u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności) jak również powikłania spowodowane zastosowanym leczeniem substytucyjnym (inhibitory, zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi przez krew) [PTHiT 2016]. Komplikacje związane z nawracającymi krwawieniami obejmują m.in. poważne artropatie, przykurcze, guzy rzekome w obrębie mięśni i mogą przyczynić się do przewlekłego bólu, niepełnosprawności, znaczącego ograniczenia mobilności chorego. Wpływają przez to bezpośrednio na pogorszenie jakości życia chorego. Dodatkowo może nastąpić potrzeba przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych takich jak całkowita wymiana stawu – najczęściej w obrębie stawu kolanowego [MP 2023, Mannucci 2013, Weidel 2010, Żbikowski 2010].

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

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

Monitorowanie postępów choroby

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

Do fizycznej oceny stanu stawów wykorzystuje się punktową skalę HJHS (skala oceniająca stan sprawności stawów u chorych na hemofilię). Do oceny stawów u dorosłych z rozwiniętą artropatią wystarczają radiogramy, natomiast nie są one odpowiednio czułą metodą do wykrywania początkowych zmian zwyrodnieniowych w stawach u dzieci [PTHiT 2016].

Do oceny aktywności fizycznej oraz jakości życia zależnej od zdrowia u chorych na hemofilię można wykorzystać wiele różnych skal, m.in.: skalę HAL (lista aktywności związanych z hemofilią), FISH (skala niezależności funkcjonalnej w hemofilii) czy Haem-A-QoL (kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią). Dostępne są również skale nieswoiste dla hemofilii, takie jak np. EQ-5D (Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia), SF-36 (krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia) i SF-12 (skrócony kwestionariusz oceny stanu zdrowia). Ocena jakości życia jest ważnym narzędziem oceny skuteczności terapii chorych na hemofilię, w tym m.in. długoterminowej profilaktyki krwawień [PTHIT 2016].

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

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

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania hemofilii w Polsce oceniono na 1:12 300 mieszkańców. Według danych przedstawionych w *Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028* w Polsce liczba chorych na hemofilię A wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w 2021 r. zgodnie z corocznym raportowaniem wynosiła 2 750 ([MZ 2023]. Szacuje się, że ciężka postać hemofilii A dotyczy około 40-60% wszystkich przypadków hemofilii A [Orphanet 2023, Zawilska 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby osób i kosztów związanych z wykonanymi świadczeniami w latach 2018-2022 u chorych z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66)⁴ na podstawie informacji zawartych w bazie NFZ [AOTMiT Hemlibra® 2023].

Tabela 2.
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

Parametr	2018	2019	2020	2020	2022 ⁵
<u>Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66</u>	<u>1 520</u>	<u>1 620</u>	<u>1 516</u>	<u>1 558</u>	<u>1 230</u>
<u>Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]</u>	<u>2,64</u>	<u>2,46</u>	<u>1,83</u>	<u>2,90</u>	<u>1,38</u>
Liczba chorych pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66	638	694	638	649	595
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia chorych pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	30,89	34,72	31,05	28,69	13,64
Łączna liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66	2 139	2 299	2 136	2 191	1 819
Łączna suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	33,53	37,18	32,88	31,59	15,02

Źródło: AOTMiT Hemlibra® 2023

Oszacowanie wielkości populacji docelowej

Szczegółowe dane odnośnie liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszej analizy.

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

⁵ dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022 r.

4. Aktualne postępowanie medyczne

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

4.1. Zasady leczenia hemofilii A

Zalecenia ogólne

- chory na hemofilię powinien być zaopatrzony w informacje na temat rozpoznania, postępowania w sytuacjach nagłych oraz dane kontaktowe lekarza prowadzącego. Chorzy powinni podejmować aktywność fizyczną, ale unikać urazów. Chorzy powinni być pod opieką ośrodka leczenia hemofilii;
 - nie należy stosować leków upośledzających czynność płytek krwi, w tym większości NLPZ, zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego. Do leczenia bólu (np. w przypadku krwawienia dostawowego) można zastosować paracetamol, wybiórcze inhibitory COX-2 i opioidy. W wyjątkowych sytuacjach, po indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia i ryzyka zakrzepicy dopuszcza się stosowanie leków przeciwplatek, a nawet antykoagulantów, pod warunkiem utrzymywania aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego powyżej określonego poziomu. W profilaktyce ŻChZZ należy rozważyć metody mechaniczne;
 - należy unikać wstrzyknięć i.m. (domięśniowo), jeśli aktywność cz. VIII wynosi <1% normy. Jeśli to możliwe, szczepionki powinno się podawać s.c;
 - przed powikłaniami choroby chroni leczenie profilaktyczne, zalecane u każdego chorego na ciężką hemofilię. Powinno być ono zindywidualizowane w zależności od przebiegu krwawień, stanu stawów, farmakokinetyki osobniczej oraz preferencji chorego;
 - leczenie większości krwawień i profilaktykę przeszkolony chory może prowadzić samodzielnie w warunkach domowych. Po wystąpieniu krwawienia dostawowego w celu zmniejszenia bólu: odciążenie stawu, okłady z lodu (zdaniem niektórych ekspertów stosowanie okładów z lodu może nasilić krwawienie), unieruchomienie bandażem uciskowym, uniesienie kończyny. Chory z krwawieniem niepoddającym się leczeniu w warunkach domowych, zagrażającym życiu, wiążącym się z silnym
-

bólem bądź dużym urazem, a zwłaszcza z krwawieniem w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub jamy brzusznej → konieczna hospitalizacja;

- zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu należy prowadzić wyłącznie w ośrodkach dysponujących możliwością codziennego laboratoryjnego monitorowania leczenia (oznaczania aktywności cz. VIII lub cz. IX i miana inhibitora cz. VIII lub cz. IX) [MP 2023].

Ogólne zasady leczenia hemofilii A

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

Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określane jest mianem profilaktyki, natomiast ich stosowanie w momencie pojawienia się krwawienia leczeniem na żądanie (ang. *on-demand*). Profilaktykę można sklasyfikować jako: pierwotną, wtórną, trzeciorzędową, okresową. Głównym celem profilaktyki jest utrzymanie poziomu czynnika krzepnięcia powyżej 1% normy. Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednak zmniejsza częstość występowania krwawień i może spowolnić progresję zwyrodnień stawów, jak również poprawić jakość życia chorych [Oldenburg 2015, PSCH 2014, PTHiT 2016].

W tabeli poniżej przedstawiono definicje różnych form leczenia substytucyjnego.

Tabela 3.
Rodzaje leczenia substytucyjnego stosowane w hemofilii A

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LEKI HEMOSTATYCZNE NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANE W LECZENIU HEMOFILII A

Leczenie farmakologiczne:

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

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

Koncentraty czynników krzepnięcia

W hemofilii A zastosowanie znajduje koncentrat FVIII, może być on osoczopochodny lub rekombinowany (wstrzyknięcia dożylnie (i.v.)).

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

Rekombinowany koncentrat FVIII wytwarzany jest metodami inżynierii genetycznej. Produkowany jest on przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen odpowiedniego czynnika krzepnięcia, a następnie uwalniany do podłoża hodowlanego, oczyszczany metodami chromatografii immunopowinowactwa i stabilizowany za pomocą odpowiednich związków białkowych lub cukrowych. Podobnie jak czynnik osoczo pochodny poddawany jest procedurze inaktywacji wirusów (do tej pory nie odnotowano ani jednego przypadku zakażenia podczas stosowania czynnika rekombinowanego). Dowody naukowe wskazują na podobną skuteczność preparatów osoczo pochodnych i rekombinowanych. W zależności od zastosowanej technologii wytwarzania wyróżniamy 4 generacje rekombinowanych czynników krzepnięcia [PTHiT 2016, AOTMiT 2016a].

Zalecenia

- długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia A → koncentrat cz. VIII (różne schematy dawkowania);
- leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);
- leczenie krwawień: hemofilia A → koncentrat cz. VIII. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej, a w razie krwawienia zagrażającego życiu (w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub przewodu pokarmowego) – przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki. Podanie i.v. 1 IU liofilizowanego koncentratu cz. VIII/kg zwiększa aktywność cz. VIII w osoczu o ~2% normy. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie przeprowadzić można badanie w kierunku inhibitora cz. VIII [MP 2023].

Desmopresyna

Desmopresyna jest pochodną hormonu antydiuretycznego. Stosowana jest u chorych na hemofilię A o łagodnym nasileniu (lek z wyboru). Mechanizm jej działania polega na stymulacji uwalniania FVIII i czynnika von Willebranda, które magazynowane są w śródbłonku naczyniowym osocza. Desmopresyna dostępna jest w postaci dożylniej i jako preparat do nosa. Stosowana jest w dawce 0,3 mg/kg mc., we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 min. Inhalacje donosowe stosowane są u dorosłych chorych w dawce 300 mg. Desmopresyna w formie aerozolu donosowego jest lekiem z wyboru

u chorych z łagodną hemofilią A, gdyż eliminuje konieczność udania się do szpitala w celu wykonania infuzji drogą pozajelitową, zmniejsza odsetek chorych pobierających świadczenia wynikające z niezdolności do pracy, a także poprawia jakość życia [Klukowska 2012, MZ 2023, PTHiT 2016]

Emicizumab

Emicizumab (Hemlibra®) – przeciwciało monoklonalne „zastępujące” cz. VIIIa w roli kofaktora. Stanowi leczenie profilaktyczne w hemofilii A [MP 2023].

Leki wspomagające

Terapie wspomagające są bardzo istotne, w szczególności kiedy koncentraty czynników krzepnięcia są ograniczone bądź niedostępne [Szczeklik 2012].

Stosuje się następujące leki wspomagające:

- leki antyfibrynolityczne – przydatne w hamowaniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego jak również krwawień z dróg rodnych u objawowych nosicieli hemofilii. W lecznictwie dostępne są kwas traneksamowy i kwas epsilon-aminokapronowy, mające właściwości hamujące fibrylizę i stabilizujące skrzep [PSCH 2014, PTHiT 2016];
 - środki hemostatyczne przeznaczone do stosowania miejscowego – stosowane są w celu wspomagania procesu krzepnięcia krwi poprzez wytworzenie rusztowania, na którym powstanie skrzep oraz niewielkim ucisku powierzchni rany. Stosowane są gąbki żelatynowe, odwodniona celuloza, regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina oraz żele płytkowe [PTHiT 2016];
 - środki przeciwbólowe – leczenie bólu, u chorych na hemofilię jest bardzo istotną kwestią z uwagi na fakt, że ból ostry i przewlekły są częstym problemem. Lekiem stosowanym z wyboru jest paracetamol, a w przypadku braku jego skuteczności stosowane są niektóre inhibitory cyklooksygenazy (np. celokoksyb, meloksykam, nimesulid) lub paracetamol i kodeina lub paracetamol i tramadol. Lekiem stosowanym jako trzeci wybór jest morfina (preferowane są preparaty o powolnym uwalnianiu) [PSCH 2014, PTHiT 2016].
-

4.2. Wytyczne kliniczne

Profilaktyka

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

Z uwagi na mnogość odnalezionych zagranicznych wytycznych klinicznych, podjęto decyzję o ograniczeniu ich opisu tylko do najnowszych – opublikowanych od 2016 roku. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu profilaktycznym chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitora czynnika VIII.

Wytyczne zagraniczne

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

Wytyczne polskie

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

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

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

⁸ Wytyczne powstały na podstawie dokumentu wydanego przez WFH z 2020 roku. Wytyczne dotyczą dzieci i młodzieży, ale zdecydowano się je uwzględnić dodatkowo, gdyż to polskie wytyczne

Według odnalezionych wytycznych nadrzędnym celem w leczeniu chorych na ciężką hemofilię 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.

Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie. Stosowanie profilaktyki pierwotnej jest rekomendowane u wszystkich chorych z hemofilią A. Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna). Obecnie w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII. W przypadku dorosłych chorych uprzednio leczonych na żądanie, zaleca się indywidualne dobieranie dawkowania oraz częstości podawania FVIII w zależności od ciężkości choroby, fenotypu oraz stylu życia.

W wytycznych podkreśla się, że pomimo iż koszty profilaktyki są wysokie, jej stosowanie w porównaniu z leczeniem na żądanie, niesie ze sobą znacząco lepszy efekt kliniczny, m.in. w odniesieniu do częstości krwawień, a tym samym ryzyka rozwoju artropatii wpływającej na jakość życia chorego oraz konieczność długoletniej terapii poważnych powikłań [NHC 2022, AICE 2020, PTHiT 2016].

Wytyczne *WFH 2020* zalecają preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. Jednocześnie w polskich wytycznych *PTHiT 2016* podkreślono, że ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, zaleca się stosowanie koncentratów rekombinowanych (leczenie z wyboru) – zalecenie to dotyczy wszystkich chorych niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. W wytycznych brytyjskich wskazano, iż rFVIII powinny być stosowane tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźne korzyści kliniczne. Wytyczne AHCDO i AICE podkreślają wysoką skuteczność i bardzo korzystny profil bezpieczeństwa obecnie dostępnych rFVIII. W wytycznych AHCDO, MASAC, NHC, jak i PTHiT preferowane jest stosowanie rFVIII względem osoczopochodnych FVIII ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych, szczególnie zakażenia parwowirusami oraz innymi wciąż nieznanymi patogenami krwiopochodnymi. Z kolei wytyczne AHCDO, AICE i WFH wskazują na możliwość skutecznej inaktywacji wirusów również w koncentratkach osoczopochodnych czynników VIII. W wytycznych *MASAC 2022* wskazano,

że produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania.

W wytycznych *PTHiT 2016* i *WFH 2020* w leczeniu hemofilii jako leczenie alternatywne zaleca się stosowanie m.in. desmopresyny (DDAVP). Według wytycznych *MASAC 2023*, *PTOiHD 2022*, *NHC 2022* oraz *WFH 2020* desmopresyna może stanowić opcję terapeutyczną jedynie u chorych odpowiadających na leczenie tym lekiem z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby. Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania kwasu traneksamowego (*AICE 2020*, *NHC 2022*, *WFH 2020*) i epsilon-aminokapronowego (*WFH 2020*) w kontrolowaniu powierzchniowych krwawień ze skóry i błon śluzowych oraz w chirurgii stomatologicznej (kwas epsilon-aminokapronowy wykazuje słabsze działanie i większą toksyczność). Należy zaznaczyć, że regularne stosowanie samego kwasu traneksamowego nie ma żadnej wartości w profilaktyce krwawień do stawów.

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

Najnowsze wytyczne kliniczne (NHC 2022, WFH 2020, MASAC 2022) wskazują na możliwość zastosowania emicizumabu jako alternatywy dla leczenia FVIII. Według wytycznych *PTOiHD 2022* emicizumab wymienia się wśród leków, które należy stosować w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A. W najnowszej wersji wytycznych *WFH 2020* emicizumab zaleca się w przypadku chorych z ciężkim typem hemofilii A bez inhibitorów w ramach regularnej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniu do stawu oraz samoistnemu i przełomowemu krwawieniu. W wytycznych *MASAC 2022* emicizumab jest również wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u chorych z hemofilią A. W przypadku wytycznych *BSH 2020* emicizumab można zaproponować chorym z ciężką hemofilią bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.

W wytycznych MASAC podkreślono także, że podskórne podawanie emicizumabu jest często uważane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż przy podawaniu czynnika VIII. Według wytycznych MASAC 2022 obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej.

Tabela 4.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia profilaktycznego hemofilii A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
MASAC 2023	Emicizumab	Podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem FVIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż w przypadku FVIII, a schematy profilaktyki dla emicizumabu obejmują dawkowanie co tydzień, co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie. W przypadku osób poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym wstępne doświadczenia sugerują, że standardowe dawki FVIII przed operacją i zmniejszające się dawki pooperacyjne mogą być bezpieczne i skuteczne, podczas gdy w przypadku niektórych mniejszych operacji odpowiednie mogą być niskie dawki lub brak FVIII.
MASAC 2022		Należy omówić z chorymi emicizumab jako nową opcję terapeutyczną. Dawki nasycające powinny być podawane pod nadzorem lekarza w celu sprawdzenia i obserwacji techniki samodzielnego podawania leku. Utrata skuteczności hemostatycznej powinna skutkować oceną pod kątem obecności przeciwciał przeciwleukowych. Emicizumab w monoterapii nie jest wskazany w przypadku poważnych zabiegów, w których obecne standardy mają na celu utrzymanie stężenia czynnika w normalnym zakresie przez okres kilku dni.
MASAC 2022a		Jedynym zatwierdzonym produktem niebędącym substytutem czynnika jest emicizumab (humanizowane, bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, zatwierdzone do profilaktyki u osób w każdym wieku z hemofilią A bez inhibitorów). Po początkowych czterech cotygodniowych dawkach nasycających emicizumabu częstość podawania dawek podtrzymujących może wynosić co 1, 2 lub 4 tygodnie, łącznie 6 mg/kg mc/miesiąc. Żadne testy laboratoryjne nie są obecnie zatwierdzone do monitorowania odpowiedzi na emicizumab. Emicizumab, jako pierwszy zatwierdzony substytut bez czynnika, doprowadził do ponownego rozważenia sposobu definiowania profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowe. Cele profilaktyki emicizumabem pozostają takie same jak w przypadku profilaktyki czynnikowej, ponieważ regularne podawanie profilaktycznego środka hemostatycznego należy rozważyć tak wcześnie, jak to możliwe, aby zapobiec długotrwałym powikłaniom krwawienia do układu mięśniowo-szkieletowego i umożliwić choremu prowadzenie aktywnego życia fizycznego zbliżonego do jakości życia osoby zdrowej. Wdrażając profilaktykę czynnikową, należy jasno określić intensywność i czas

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>podawania dawki. Nie ma określonego optymalnego czasu profilaktyki emicizumabem innego niż przed ukończeniem 3 roku życia i/lub drugim krwawieniem do stawu, jak w przypadku pierwotnej profilaktyki czynnikowej.</p> <p>Należy monitorować przestrzeganie zaleceń profilaktycznych. Opcje monitorowania obejmują samoreportowanie, dzienniki elektroniczne i raporty apteczne.</p>
NHC 2022		<p>Emicizumab jest pierwszym nieczynnikiemowym produktem w profilaktyce u chorych z hemofilią A bez inhibitora. Podawany podskórnie (s.c.) raz w tygodniu co 2 lub 4 tygodnie. Stan stacjonarny osiągany jest po pierwszym miesiącu od podania dawki nasycającej. Emicizumab nie może być stosowany w monoterapii – chorzy potrzebują uzupełniającego leczenia FVIII na żądanie w przypadku krwawień przebijających, urazów lub operacji.</p> <p>U chorych z niepowodzeniem indukowania tolerancji immunologicznej emicizumab może być rozważany jako leczenie pierwszego wyboru w zapobieganiu krwawieniom.</p>
PTOiHD 2022		<p>Lek podaje się podskórnie, w schemacie raz w tygodniu, raz na 2 tygodnie lub raz na 4 tygodnie, jedynie w ramach leczenia profilaktycznego.</p>
AICE 2020		<p>Emicizumab jest zatwierdzony i refundowany do długoterminowej profilaktyki u chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora.</p> <p>Podanie podskórne podczas pierwszych 4 tyg. leczenia zaleca się podawanie dawki nasycającej 3 mg/kg raz w tyg. Następnie chorzy mogą kontynuować leczenie dawkami podtrzymującymi: 1,5 mg/kg co tydzień, 3 mg/kg co 2 tygodnie lub 6 mg/kg co 4 tygodnie.</p> <p>Nie wymaga się dostosowania dawki w zależności od wieku chorego (m.in. w podeszłym wieku) lub chorób współistniejących (łagodne zaburzenia czynności nerek lub wątroby).</p> <p>Chorzy stosujący profilaktykę emicizumabem powinni zostać przeszkoleni w zakresie postępowania w domu w przypadku podejrzenia lub jawnego krwawienia. W przypadku wystąpienia objawów krwawienia lub nawet w przypadku podejrzenia krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym leczenie, szczególnie w przypadku krwawienia o ciężkim nasileniu.</p>
BSH 2020		<p>Emicizumab może być oferowany chorym na ciężką hemofilię bez inhibitora w wieku >2 lat jako alternatywa dla profilaktyki z użyciem FVIII.</p>
MASAC 2020		<p>Podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż przy podawaniu czynnika VIII, ze schematami profilaktyki emicizumabu z dawkowaniem co tydzień, co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Wstępne doświadczenia sugerują, że u chorych poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym standardowa dawka czynnika VIII przed operacją i zmniejszanie dawek pooperacyjnych może być bezpieczne i skuteczne, podczas gdy przy niektórych mniejszych operacjach odpowiednia może być niska dawka czynnika VIII lub jej brak.
WFH 2020		<p>W przypadku chorych z hemofilią A bez inhibitora zaleca się stosowanie emicizumabu w regularnej profilaktyce.</p> <p>Osoby z hemofilią A stosujące profilaktycznie emicizumab mogą rozpocząć terapię domową po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych.</p> <p>Emicizumab nie jest przeznaczony do leczenia ostrych epizodów krwawienia.</p> <p>W przypadku chorych, u których dostęp żylny jest problematyczny, należy rozważyć nieczynnikową terapię zastępczą, którą można podawać podskórnie (tj., emicizumab).</p> <p>U chorych z ciężkim fenotypem hemofilii A bez inhibitora profilaktyka emicizumabem zapobiega <i>hemarthrosis</i>, spontanicznym i przełomowym krwawieniom.</p>
MASAC 2023		Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII (rFVIII), są zalecanym leczeniem z wyboru dla chorych z hemofilią A. Możliwym wyjątkiem od tego zalecenia są nowo zdiagnozowane osoby, u których należy rozważyć rozpoczęcie leczenia produktem FVIII/czynnikami von Willebranda pochodzącym z osocza.
MASAC 2022a	Rekombinowane czynniki VIII	<p>Produkty rekombinowane stanowiące profilaktykę hemofilii obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania.</p> <p>W celu poprawy dostępu żylnego i ułatwienia regularnych wlewów można zastosować urządzenia do centralnego dostępu żylnego. Jednak centralne cewniki żyłne mogą prowadzić do infekcji i zakrzepicy.</p> <p>Istnieją różne strategie profilaktyki czynnikowej w zależności od dawki i częstości podawania, które można dostosować indywidualnie do chorego. Dawkowanie i częstość mogą być zindywidualizowane/dostosowane na podstawie badań farmakokinetycznych. Profilaktykę można rozpocząć od strategii zwiększania dawki, zaczynając od podania raz w tygodniu, a następnie zwiększając ją w razie potrzeby w zależności od częstości krwawień.</p> <p>Czynniki o standardowym okresie półtrwania stosowane w profilaktyce hemofilii A są zwykle podawane 2-4 razy w tygodniu, podczas gdy czynniki o przedłużonym okresie półtrwania w profilaktyce są zwykle podawane 1-3 razy w tygodniu. Cele terapii obejmują minimalne poziomy czynnika wynoszące co najmniej 1% (>3-5% lub więcej, jeśli to możliwe) oraz minimalne samoistne krwawienie lub jego brak.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Po rozpoczęciu profilaktyki może być konieczne kontynuowanie wybranej terapii przez całe życie. Powody przerwania profilaktyki obejmują: powstanie inhibitora podczas profilaktyki czynnikowej (brak odpowiedzi na czynnik VIII) oraz preferencje chorego za zgodą lekarza.
NHC 2022		Stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia jest preferowaną formą terapii względem osoczopochodnych FVIII (jeśli są dostępne).
BSH 2020		Wybór produktu zastępującego czynnik musi obejmować wspólne podejmowanie decyzji z osobą chorą na hemofilię [1C]. Zamiana produktów czynnika zastępczego może być przeprowadzona u chorych z ponad 150 dniami ekspozycji i bez wcześniejszego inhibitora [1C]. Rekombinowane produkty FVIII powinny być stosowane zgodnie z opublikowanymi wytycznymi i tylko wtedy, gdy zapewniają wyraźne korzyści kliniczne [1C].
MASAC 2020		Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII są zalecanym leczeniem z wyboru u chorych z hemofilią A. Chorzy nowozdiagnozowani, wraz z personelem medycznym powinni również rozważyć rozpoczęcie leczenia czynnikiem VIII/czynnikiem von Willebranda pochodzącym z osocza (VWF). Ryzyko zakażenia ludzkim wirusem związane z rekombinowanym czynnikiem VIII jest niezwykle niskie. Nie zgłaszano serokonwersji do ludzkiego wirusa niedoboru odporności, wirusowego zapalenia wątroby typu B, ani wirusowego zapalenia wątroby typu C w przypadku któregośkolwiek z obecnie dostępnych koncentratów rekombinowanego czynnika VIII.
WFH 2020		Nie preferuje się rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia pochodzących z osocza. Wybór między tymi klasami produktów musi być dokonany zgodnie z lokalnymi kryteriami, w tym dostępnością, kosztami i preferencjami chorego.
AHCDO 2016		Rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia stanowią preferowaną opcję terapeutyczną w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A względem czynników osoczopochodnych.
PTHIT 2016		Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nieopisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych, preferowaną opcją leczenia jest podawanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich chorych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>Za najbardziej właściwą dawkę FVIII w hemofilii A uważa się 50 j.m./kg, co 3-5 dni lub dawkę 25-50 j.m./kg podawaną 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień (w ramach profilaktyki długoterminowej). Dawkę można dostosowywać na podstawie oceny skuteczności u danego chorego w zakresie 25-65 j.m./kg. W niektórych przypadkach konieczne jest podawanie czynnika częściej. Możliwe jest stosowanie czynnika w dawce 65 j.m./kg raz w tygodniu (decyzja lekarza).</p> <p>U każdego chorego z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej, wtórnej lub trzeciorzędowej profilaktyki krwawień. U każdego chorego z ciężką hemofilią, który przebył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę z zastosowaniem koncentratu FVIII.</p>
MASAC 2023	Osoczo pochodne czynniki VIII	<p>Istnieje niewielka szansa na przeniesienia wirusa HIV lub wirusa zapalenia wątroby typu B i C przy zastosowaniu obecnie wprowadzonych do użycia preparatów. Wcześniej odnotowano, że stosowanie koncentratów zawierających osoczo pochodny czynnik VIII wiąże się z ryzykiem zakażenia wirusami od dawcy, w szczególności wirusami bez otoczki lipidowej, tj. parwowirus B19 oraz wirus zapalenia wątroby typu A. Dodatkowe etapy wprowadzone do procesu produkcji, takie jak nanofiltracja, zmniejszają ryzyko wystąpienia wymienionych infekcji wirusowych.</p>
MASAC 2022		<p>Kontynuacja profilaktyki FVIII w czasie tygodnia po rozpoczęciu podawania emicizumabu jest powszechnym i rozsądnym podejściem. Biorąc jednak pod uwagę, że poziomy emicizumabu w stanie stacjonarnym są osiągane dopiero po 4 cotygodniowych dawkach 3 mg/kg, rozsądne może być kontynuowanie profilaktyki FVIII u wybranych osób na podstawie historii krwawień i poziomu aktywności fizycznej, dopóki nie będą one gotowe do rozpoczęcia dawkowania podtrzymującego.</p> <p>Wszystkie koncentraty FVIII (osoczo pochodne i rekombinowane o standardowym okresie półtrwania i przedłużonym okresie półtrwania) mogą być stosowane w przypadku krwawień przełomowych. Dawkowanie powinno być zgodne z tymi samymi zaleceniami, co w przypadku, gdy chory otrzymywał terapię zastępczą FVIII.</p> <p>Leki przeciw fibrynolityczne mogą być stosowane w połączeniu z koncentratami FVIII, gdy jest to klinicznie wskazane w przypadku krwawienia z błon śluzowych lub drobnych zabiegów w jamie ustnej.</p>
MASAC 2022a		<p>Opcje profilaktyki obejmują standardowy czynnik osoczo pochodny.</p> <p>W celu poprawy dostępu żylnego i ułatwienia regularnych wlewów można zastosować urządzenia do centralnego dostępu żylnego. Jednak centralne cewniki żyłne mogą prowadzić do infekcji i zakrzepicy.</p> <p>Istnieją różne strategie profilaktyki czynnikowej w zależności od dawki i częstości podawania, które można dostosować indywidualnie do chorego. Dawkowanie i częstość mogą być zindywidualizowane/dostosowane</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>na podstawie badań farmakokinetycznych. Profilaktykę można rozpocząć od strategii zwiększania dawki, zaczynając od podania raz w tygodniu, a następnie zwiększając ją w razie potrzeby w zależności od częstości krwawień.</p> <p>Po rozpoczęciu profilaktyki może być konieczne kontynuowanie wybranej terapii przez całe życie. Powody przerwania profilaktyki obejmują: powstanie inhibitora podczas profilaktyki czynnikowej (brak odpowiedzi na czynnik VIII) oraz preferencje chorego za zgodą lekarza.</p>
NHC 2022		<p>Profilaktykę rozpoczyna się od podania standardowej dawki FVIII około 25 j.m./kg raz lub 2 razy w tygodniu. Celem jest profilaktyka na pełną skalę z zastosowaniem standardowego FVIII w dawce 20-40 j.m./kg co drugi dzień lub co najmniej trzy razy w tygodniu. Dawka jest dostosowywana w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka na kg masy ciała może być często obniżana wraz z wiekiem.</p> <p>FVIII o przedłużonym czasie półtrwania można rozważyć w celu poprawy wartości minimalnych. U mniej aktywnych chorych można rozważyć zastosowanie FVIII przedłużonym czasie półtrwania w celu zmniejszenia częstości wstrzyknięć. Przy przechodzeniu na produkty o przedłużonym czasie półtrwania zaleca się pomiar farmakokinetyki.</p>
PTOiHD 2022		<p>Chorym z ciężkim fenotypem hemofilii A zaleca się profilaktykę koncentratami czynnika krzepnięcia (o standardowym lub wydłużonym okresie półtrwania) według ich indywidualnych potrzeb i stylu życia, w dawkach i odstępach między dawkami, które pozwalają na wystarczającą aktywność niedoborowego czynnika przez cały czas, aby zapobiec wylewom krwi do stawów oraz krwawieniom samoistnym i przełamującym.</p>
AICE 2020		<p>Zaleca się utrzymywanie regularnych wlewów FVIII przez co najmniej tydzień po rozpoczęciu leczenia emicizumabem.</p> <p>U chorych z wyższym ryzykiem krwawienia ze względu na indywidualny fenotyp, stan stawów, aktywność fizyczną i styl życia profilaktyka FVIII może być kontynuowana nawet do zakończenia podawania 4-tygodniowej dawki nasycającej emicizumabu.</p> <p>FVIII należy podawać w celu zapobiegania krwawieniom, gdy konieczne są procedury inwazyjne lub duże/małe interwencje chirurgiczne, zgodnie z określonym ryzykiem krwawienia.</p> <p>Wszystkie dostępne koncentraty FVIII, zarówno standardowe, jak i o przedłużonym okresie półtrwania, mogą być stosowane do leczenia krwawień przełomowych lub hemostatycznego pokrycia inwazyjnych zabiegów/operacji. Dawkowanie koncentratu FVIII powinno być takie samo (co najmniej 2-3 dawki po 50 j./kg), jak zwykle zalecane u osób z hemofilią A, zwłaszcza przy pierwszym podaniu.</p> <p>W przypadku krwawień zagrażających życiu (np. krwawienia wewnątrzczaszkowe) lub krwawień o ciężkim nasileniu mogących powodować niepełnosprawność w zależności od miejsca (np. krwawienia z mięśni z wysokim ryzykiem</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia z górnych dróg oddechowych), podanie FVIII musi nastąpić w odpowiednim czasie i w odpowiedniej dawce początkowej zalecanej w zależności od rodzaju krwawienia.
BSH 2020		Profilaktyka przez całe życie powinna być standardem opieki i należy do niej zachęcać [1C].
MASAC 2020		Koncentraty czynnika VIII pochodzące z osocza znacznie zmniejszają ryzyko przenoszenia HIV, WZW B i WZW C. Nie zgłoszono serokonwersji do HIV, WZW B lub WZW C w przypadku któregośkolwiek z koncentratów czynnika VIII pochodzenia osoczowego.
WFH 2020		<p>W przypadku chorych z ciężkim fenotypem hemofilii A zaleca się profilaktykę koncentratami czynników krzepnięcia (o standardowym lub przedłużonym okresie półtrwania) w dawce i odstępach czasowych (zależnych od właściwości farmakokinetycznych koncentratu czynnika krzepnięcia), które pozwalają im przez cały czas mieć wystarczającą ilość krążącego czynnika, aby zapobiec <i>hemarthrosis</i> oraz spontanicznym i przełomowym krwawieniom, w oparciu o ich indywidualne potrzeby i styl życia oraz zachować funkcje układu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>W przypadku chorych z ostrym bólem spowodowanym krwawieniem do stawu lub mięśnia, zaleca się natychmiastowe podanie koncentratów czynników krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia, leków przeciwbólowych i środków wspomagających, takich jak unieruchomienie, ucisk i szynowanie w celu zminimalizowania bólu (jeśli wskazane).</p>
PTHiT 2016		Obecnie bezpieczeństwo stosowania czynników osoczopochodnych jest oceniane jako wysokie. Jednakże w dalszym ciągu istnieje ryzyko zakażenia prionami z uwagi na fakt, iż nie są dostępne testy laboratoryjne pozwalające na ich wykrycie oraz metody ich eliminacji/inaktywacji. Ponadto, nadal w koncentratkach osoczopochodnych możliwe jest występowanie wirusów bez otoczki lipidowej, tj. wirus zapalenia wątroby typu A czy parwowirus B19. Dlatego też najlepszym sposobem zminimalizowania ryzyka zakażeń jest stosowanie rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia.
MASAC 2023		Nie zaleca się stosowania krioprecypitatu z uwagi na wysokie ryzyko zakażenia wirusem HIV, HBV oraz HCV.
MASAC 2020	Krioprecypitat	Krioprecypitat nie został poddany żadnym etapom eliminacji wirusów i nie powinien być stosowany jako alternatywna metoda leczenia hemofilii A, chyba że istnieje ryzyko utraty życia lub kończyny i nie jest dostępny koncentrat czynnika VIII.

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
NHC 2022		DDAVP może stanowić alternatywę dla terapii zastępczej czynnikami, u chorych z łagodną hemofilią A.
WFH 2020		W przypadku chorych z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A i nosicieli hemofilii A, WFH zaleca rozważenie DDAVP jako opcji leczenia.
AICE 2020	Kwas traneksamowy – w ramach leczenia wspomagającego	W przypadku łagodnego urazu lub krwawienia środki miejscowe (ucisk, przykładanie lodu, miejscowa hemostaza, miejscowe środki przeciw fibrynolityczne) mogą być wystarczające do zapobiegania lub zatrzymania krwawienia. Kwas traneksamowy podawany pozajelitowo (10 mg/kg mc. i.v.), p.o. (15-25 mg/kg mc.) 3 razy dziennie lub miejscowo może być z powodzeniem stosowany w celu opanowania krwawienia z błon śluzowych, tj. krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł (płukanie jamy ustnej 1 g przez 2 min. x 4/dobę), z wyjątkiem makrohematurii, w przypadku której leki przeciw fibrynolityczne są zasadniczo przeciwwskazane.
NHC 2022		Kwas traneksamowy zwiększa stabilność skrzepu i jest stosowany jednocześnie z wymianą czynnika krzepnięcia w celu poprawy hemostazy w hemofilii bez inhibitora.
WFH 2020		Zaleca się stosowanie leków przeciw fibrynolitycznych (np. kwas traneksamowy) samodzielnie lub jako leczenie uzupełniające, szczególnie w przypadku kontrolowania krwawień z błon śluzowych i inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.
WFH 2020	Kwas epsilon-aminokapronowy – w ramach leczenia wspomagającego	Zaleca się stosowanie leków przeciw fibrynolitycznych (np. kwas epsilon aminokapronowy) samodzielnie lub jako leczenie uzupełniające, szczególnie w przypadku kontrolowania krwawień z błon śluzowych i inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

BSH 2020

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

Siła rekomendacji:

1 – silna rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości;

2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości;

Jakość dowodów naukowych:

C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu;

B – umiarkowana, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu;

A – wysoka, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego

WFH 2020

Poziomy dowodów naukowych (według *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011*):

Poziom 1 – rekomendacja wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku;

Poziom 2 – rekomendacja wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem;

Poziom 3 – rekomendacja wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne;

Poziom 4 – rekomendacja wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi;

Leczenie krwawień

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

Tabela 5.

Opis polskich wytycznych dotyczących leczenia krwawień u chorych na hemofilię A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
PTOiHD 2022	<p>We wszystkich przypadkach krwawień zewnętrznych, krwawienia ze śluzówek jamy ustnej, po ekstrakcjach zębów, krwawienia z nosa itp., w terapii wspomagającej u chorych z ciężkimi skazami krwotocznymi stosowane są leki antyfibrynolityczne. Takim lekiem jest kwas traneksamowy dostępny w postaci ampułki i.v. 1 g, tabletki 0,5 g, ampułki do picia 1 g/10 ml. Stosowany w dawce 20 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 5-7 dni.</p> <p>Aby zapewnić miejscową hemostazę, wykorzystuje się m.in. spongostan (głównie przy krwawieniu z nosa), kleje fibrynowe (przy ekstrakcji zęba), żele płytkowe i inne.</p>
PTHiT 2016	<p>W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów.</p> <p>Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich chorych niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.</p> <p>W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda.</p> <p>Lekiem hemostatycznym z wyboru w leczeniu krwawień u chorych na łagodną hemofilię A jest desmopresyna. Jeśli odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca lub występują przeciwwskazania do stosowania desmopresyny, lub pojawiają się działania niepożądane po jej zastosowaniu, włącza się leczenie substytucyjne.</p> <p><u>Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone i krioprecypitat nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii</u>, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.</p> <p><u>W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo.</u></p> <p>W chwili, kiedy ukończono formułowanie wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu został zarejestrowany w UE w listopadzie 2015 r.</p> <p>U każdego chorego z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień.</p> <p>U każdego chorego z ciężką hemofilią A u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej.</p> <p>U każdego chorego na ciężką hemofilię A lub B z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień.</p> <p>Jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają pojawiać się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Powrót do długoterminowej profilaktyki jest szczególnie wskazany, gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcie pracy zawodowej.</p> <p>Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii A podawanie FVIII w dawce 25–50 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień. U części chorych dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część chorych będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia).</p> <p>Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia, należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) albo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej.</p> <p>Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u chorych nieobjętych profilaktyką. Częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności zastosowanej formy terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. Dodatkowo, należy w takiej sytuacji upewnić się, że nie doszło do pojawienia się inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia. Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb chorego, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego chorego. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów.</p> <p>Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii.</p> <p>W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki chorzy powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 miesięcy) badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W tym celu należy oceniać stan narządu ruchu badaniem fizykalnym, notować wszystkie epizody krwawień w trakcie stosowania profilaktyki oraz analizować ich potencjalne przyczyny tak, aby modyfikując schemat profilaktyki, można było skuteczniej im zapobiegać. Oceniać należy stosowanie się chorego do wymogów schematu profilaktyki. Nieprzestrzeganie zasad profilaktyki może być przyczyną jej nieskuteczności. Okresowo należy oceniać najniższą aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego poddawanego długoterminowej profilaktyce.</p> <p><u>Nowoczesne leczenie hemofilii, niezależnie od tego, czy polega na profilaktyce, czy na stosowaniu koncentratów w trybie „na żądanie”, opiera się na terapii domowej.</u> Chorzy powinni nabyć umiejętności wykonywania dożylnych wstrzyknięć koncentratów czynników krzepnięcia.</p> <p>W przypadku często nawracających krwawień do określonego stawu lub mięśnia u chorego z hemofilią A nieobjętego pierwotną, wtórną ani trzeciorzędową profilaktyką należy zastosować przez kilka tygodni lub miesięcy regularne wstrzyknięcia FVIII w celu zahamowania krwawień.</p> <p>W okresie krótkoterminowej profilaktyki należy stosować fizjoterapię, która przyspiesza powrót do zdrowia. Dodatkowo należy poinstruować chorego, że optymalnym postępowaniem może być rozpoczęcie długoterminowej profilaktyki krwawień.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>U każdego chorego z ciężką hemofilią A który przeżył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową profilaktykę z zastosowaniem koncentratu FVIII.</p> <p>Z chwilą wprowadzenia do lecznictwa w Polsce koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, Grupa ds. Hemostazy PTHiT ogłosi swoje stanowisko w sprawie ich wykorzystania w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A.</p>

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

W Polsce leczenie dorosłych chorych na hemofilię zorganizowane jest w ramach programu „Narodowy Program Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”.

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

W Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne wskazano 16 szpitali pełniących funkcję realizatorów programu w zakresie interwencji „powołanie i funkcjonowanie ośrodków leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i objęcie pacjentów kompleksową opieką w tych ośrodkach” dla dorosłych [MZ 2023].

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

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

Narodowy Program Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028 [MZ 2023] stanowi kontynuację działań Ministra Zdrowia w zakresie leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych oraz prawidłowego zabezpieczenia w koncentraty czynników krzepnięcia. Trzy poprzednie edycje programu obejmowały lata od 2005 do 2023 roku⁹.

Głównym celem Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne jest zapewnienie opieki i poprawa standardu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne [MZ 2023].

Cele szczegółowe programu to:

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

Chorzy ≥ 18 . r.ż. z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem mogą być zakwalifikowani do *Narodowego Programu* w ramach:

- leczenia krwawień w warunkach domowych (moduł I, moduł II);
- profilaktyki (moduł I, moduł II);
- leczenia ambulatoryjnego (moduł I, moduł II);

⁹ Dodatkowo na stronie AOTMiT odnaleziono dokument, którego celem była 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 AOTMiT 2023]

- leczenia szpitalnego (moduł I, moduł II) [MZ 2023].

Celem modułu I *Narodowego Programu* jest zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny dostępnych niezależnie od wieku chorego:

- koncentratu czynnika VIII¹⁰;
- koncentratu czynnika IX¹¹;
- koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1;
- koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC¹²;
- koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC);
- koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII;
- koncentratu czynnika VII;
- koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa;
- koncentratu fibrynogenu;
- koncentratu czynnika XIII;
- desmopresyny dożylniej;
- desmopresyny donosowej [MZ 2023].

Cele modułu II obejmują:

- Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „*Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B*”.
- Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym chorych, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczopochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało

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

¹¹ Przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia IX osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

¹² koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny

to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

- W przypadku dorosłych chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczo pochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX (nie dotyczy punktów powyżej) warunkiem dostępu do leczenia rekombinowanymi czynnikami jest weryfikacja przez lekarza z ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i wydanie opinii Radzie Programu oraz ostateczna kwalifikacja przez Radę Programu.
- Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia osobom po ukończeniu 18 roku życia, które w chwili przejścia z ośrodka pediatrycznego do ośrodka dla dorosłych otrzymywały ww. koncentrat w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [MZ 2023].

Moduł III *Narodowego Programu* ma na celu zapewnienie bispecyficznego przeciwciała naśladującego aktywny czynnik VIII. W ramach modułu III prowadzona jest profilaktyka krwawień u chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia [MZ 2023].

Moduł IV dotyczy choroby von Willebranda lub nabytego zespołu von Willebranda [MZ 2023].

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

Kryteria kwalifikacji do modułu V obejmują spełnienie łącznie następujących kryteriów:

- wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 10 do programu i
- opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku [MZ 2023].

W ramach *Narodowego Programu* zakup produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne będzie dokonywany, przez Narodowe Centrum Krwi (NCK), za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX będą kupowane bez różnicowania na produkty osoczo pochodne i rekombinowane oraz bez preferencji za czas działania, z zastrzeżeniem. Zakup produktu leczniczego będzie następował wraz z zestawem do dożylnego

albo podskórnego podawania, którego koszt, w ramach postępowania o udzielenie zamówienia publicznego, powinien być ujęty przez Wykonawcę w cenie jednostkowej tego produktu. W przypadku, gdy produkt leczniczy jest sprzedawany przez wykonawcę osobno, a zestaw do podawania osobno, wykonawca, w ramach postępowania przetargowego, będzie musiał w oferowanej cenie jednostkowej produktu ująć koszt zestawu do podawania, ale w dokumentach rozliczeniowych przedkładanych Zamawiającemu będzie miał możliwość wyszczególnienia kwoty, która stanowi cenę zestawu do podawania. Przez zestaw do podawania rozumie się również wodę do infuzji, o ile jest to niezbędne do podania leku właściwego. Zakup i magazynowanie produktów leczniczych w magazynie depozytowym Narodowego Centrum Krwi, który utworzy i będzie prowadził Wykonawca w lokalizacji magazynu hurtowni farmaceutycznej [MZ 2023].

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

Zakupione koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresyna będą wydawane przez RCKiK (Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa), a bispecyficzne przeciwciała naśladujące aktywny czynnik VIII przez Ośrodki leczenia hemofilii i pokrewnych szaz krwotocznych. W cenę bispecyficznego przeciwciała naśladującego aktywny czynnik VIII wliczone będzie zapewnienie przez wykonawcę zamówienia publicznego na rzecz ośrodków leczenia hemofilii i pokrewnych szaz krwotocznych odczynników wołowych do oznaczeń aktywności czynnika krzepnięcia oraz miana inhibitora metodą chromogenną [MZ 2023].

W ramach Programu finansowane będą niżej wymienione działania:

- powołanie i funkcjonowanie ośrodków leczenia chorych na hemofilię i pokrewne szazy krwotoczne oraz objęcie chorych kompleksową opieką w tych ośrodkach;
- zapewnienie lokalnego koordynatora;
- powierzenie funkcji konsultacyjnej i szkoleniowej;
- powołanie i funkcjonowanie Rady Programu;
- zakupy produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne szazy krwotoczne oraz zapewnienie chorym zakupionych produktów leczniczych zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wyłączenia rozdz. III. 2. Programu;

- zakończenie budowy systemu teleinformatycznego dotyczącego obsługi chorego chorego na hemofilię, w tym ewidencji chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, oraz jego uruchomienie, utrzymanie i rozwój [MZ 2023].

Program finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia w zakresie zakupu: poszczególnych produktów leczniczych i wyrobów medycznych oraz z budżetu będącego w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia z części 46 – Zdrowie, działu – 851 – Ochrona zdrowia, rozdziału 85149 – Programy polityki zdrowotnej w zakresie pozostałych zadań [MZ 2023].

Zdaniem chorych i ekspertów *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-28* to szansa na nową jakość opieki nad chorymi na hemofilię [Hemostaza 2023a].

Nowa edycja Narodowego Programu, jest nie tylko kontynuacją wcześniejszej, ale wprowadza też ważne zmiany dla chorych:

- wzrost ilości dostępnych koncentratów czynników krzepnięcia;
- możliwość stosowania nowych terapii (o innym działaniu niż klasyczne czynniki krzepnięcia), w przypadkach uzasadnionych medycznie. Rada Narodowego Programu decyduje, w przypadku których chorych należy zastosować bardziej zaawansowane leczenie;
- kontynuację dostaw domowych dla osób z ciężką postacią choroby i objęcie dostawami domowymi wszystkich chorych z ciężką postacią choroby;
- wdrożenie systemu informatycznego e-Hemofilia (stworzenie rejestru chorych);
- rozwój regionalnych i ponadregionalnych ośrodków leczenia hemofilii i poprawę ich funkcjonowania [Hemostaza 2023a].

5.2. Przetargi i zamówienia na leki hemostatyczne

W ramach *Narodowego Programu* zakup koncentratów czynników krzepnięcia jest dokonywany przez Narodowe Centrum Krwi (NCK), za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX będą kupowane bez różnicowania na produkty osoczopochodne i rekombinowane oraz bez preferencji za czas działania, z zastrzeżeniem pkt 2.1.2. Zakup produktu leczniczego będzie następował wraz z zestawem do dożylnego albo podskórnego podawania, którego koszt, w ramach postępowania o udzielenie zamówienia publicznego, powinien być ujęty przez

wykonawcę w cenie jednostkowej tego produktu. W przypadku, gdy produkt leczniczy jest sprzedawany przez wykonawcę osobno, a zestaw do podawania osobno, wykonawca, w ramach postępowania przetargowego, będzie musiał w oferowanej cenie jednostkowej produktu ująć koszt zestawu do podawania, ale w dokumentach rozliczeniowych przedkładanych Zamawiającemu będzie miał możliwość wyszczególnienia kwoty, która stanowi cenę zestawu do podawania. Przez zestaw do podawania rozumie się również wodę do infuzji, o ile jest to niezbędne do podania leku właściwego. Zakup i magazynowanie produktów leczniczych w magazynie depozytowym Narodowego Centrum Krwi, który utworzy i będzie prowadził Wykonawca w lokalizacji magazynu hurtowni farmaceutycznej [MZ 2023].

Zakupione koncentraty czynników krzepnięcia i desmopresyna będą wydawane przez RCKiK, a bispecyficzne przeciwciała naśladujące aktywny czynnik VIII przez Ośrodki leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. W cenę bispecyficznego przeciwciała naśladującego aktywny czynnik VIII wliczone będzie zapewnienie przez wykonawcę zamówienia publicznego na rzecz ośrodków leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych odczynników wołowych do oznaczeń aktywności czynnika krzepnięcia oraz miana inhibitora metodą chromogenną [MZ 2023].

5.3. Program lekowy

Zgodnie z treścią *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.*, w ramach pierwotnej oraz wtórnej profilaktyki krwawień refundowane są: czynnik VIII osoczopochodny, czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu, w leczeniu hemofilii A u dzieci w ramach programu lekowego B.15 („Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”) [Obwieszczenie MZ].

Składa się on z 3 modułów, które dotyczą różnych rodzajów leczenia substytucyjnego.

Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień

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

Profilaktyka wtórna

W ramach modułu profilaktyki wtórnej leczone są dzieci chore na hemofilię A, u których wstąpiły już krwawienia do stawów [PL B.15.].

Program wywoływania tolerancji immunologicznej

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

Program finansowany jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ] ze środków publicznych finansowane w Programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” mogą być następujące koncentraty czynników krzepnięcia stosowane w leczeniu hemofilii A:

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

W Obwieszczeniu MZ wskazano szczegółowe schematy dawkowania czynników w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego [Obwieszczenie MZ].

5.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

W odnalezionych wytycznych podkreśla się, że głównym celem leczenia chorych na ciężką hemofilię powinna być profilaktyka samoistnych krwawień do stawów i mięśni oraz wylewów

krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym i skuteczna eliminacja wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.

Standardowym leczeniem chorych z ciężką hemofilią jest terapia zastępcza FVIII, zarówno epizodyczna, jak i profilaktyczna. Znaczna część chorych jest leczona epizodycznie pomimo tego, że wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego wskazują leczenie profilaktyczne jako standard postępowania ze względu na jego wyższą skuteczność w zapobieganiu krwawieniom. Natomiast brak ciągłości leczenia może prowadzić do rozwinięcia nieodwracalnych powikłań, a w niektórych przypadkach doprowadzić do zgonu chorego [MedExpress 2022].

Jak podkreślają eksperci, ważnym aspektem realizacji leczenia hemofilii jest przewidywalny i stały budżet, który pozwala na prawidłowe zarządzanie opieką nad chorymi. Stały budżet usprawnia tworzenie i prowadzenie rejestru umożliwiającego prawidłowe wykorzystywanie środków, zarządzanie programem, monitorowanie stanu zdrowia chorych, czuwanie nad prawidłowym leczeniem i, co szczególnie ważne, prawidłowe interwencje w stanach nagłych [MedExpress 2022].

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

Z punktu widzenia chorego, za najbardziej dotkliwe objawy hemofilii uznaje się krwawienia, które pojawiają się pomimo stosowania profilaktyki czynnikami krzepnięcia, a także problemy z dostępem żylnym i autoiniekcją dożylną u chorych w podeszłym wieku (kłopoty ze wzrokiem, drżenie rąk itp.) [Opracowanie AOTMiT 2023]. Nawracające krwawienia do stawów prowadzą do ich uszkodzenia i rozwoju postępującej, nieodwracalnej artropatii hemofilowej [Hemostaza 2023].

Pomimo ogromnego postępu, jaki się dokonał w opiece nad chorymi z hemofilią, w dalszym ciągu w tej grupie chorych pozostają niezaspokojone potrzeby [Hemostaza 2023].

Przedmiotem niniejszej analizy jest emicizumab. Ma on być finansowany w ramach Programu lekowego. Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa dla leku Hemlibra® została szczegółowo określona przez ośrodki leczenia hemofilii, które wystosowały prośbę o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych ≥ 18 . r.ż. z hemofilią A bez inhibitora. Populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, którzy nie są leczeni optymalnie profilaktyką czynnika VIII lub u których takie leczenie jest utrudnione, bądź których cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby), co skutkuje m.in. obniżoną jakością życia.

W opinii przedstawicieli stowarzyszeń pacjentów profilaktyka koncentratem czynnika VIII krzepnięcia charakteryzuje się dużymi wahaniami poziomu czynnika krzepnięcia we krwi. Po podaniu, poziom czynnika szybko spada prawie do minimum przed następnym podaniem, co naraża chorego na krwawienie. Właściwości farmakokinetyczne emicizumabu powodują, że jego poziom we krwi nie zmienia się pomiędzy podaniami leku, co daje stabilną ochronę przed krwawieniami. Chory leczony emicizumabem uzyskuje ochronę przed krwawieniami podobną jak u chorych w łagodnej hemofilii, ale wymaga dodatkowej substytucji czynnikami krzepnięcia podczas zabiegów chirurgicznych. Poziom krzepnięcia w profilaktyce emicizumabem odpowiada poziomowi czynnika VIII wynoszącemu 10-15% normy [Opracowanie AOTMiT 2023].

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 [Opracowanie AOTMiT 2023].

W Polsce, w populacji chorych na hemofilię A bez inhibitora nie ma dostępu do refundowanych, innowacyjnych terapii podskórnych. Ponadto częstym problemem wśród dorosłych chorych na hemofilię A, stosujących profilaktykę jest trudny lub niemożliwy dostęp żylny. **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.** W porównaniu do grupy otrzymującej profilaktykę preparatami czynnika VIII stwierdzono zmniejszenie liczby leczonych krwawień o 68% w populacji chorych bez inhibitora. Produkt leczniczy Hemlibra® jest jedyną dostępną na rynku profilaktyczną metodą leczenia hemofilii A bez inhibitora, który może być podawany podskórnie. Należy zaznaczyć, że trzy dopuszczalne schematy dawkowania leku, podawanego podskórnie: raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz na miesiąc, zapewniają bardziej efektywne leczenie w porównaniu do aktualnie

stosowanych alternatyw, przy dużo niższej częstotliwości iniekcji [Opracowanie AOTMiT 2023, PT 2021, MedExpress 2018].

Zdaniem stowarzyszeń pacjentów leczenie emicizumabem mogłoby zmniejszyć liczbę krwawień u chorych, u których pojawiają się sporadyczne krwawienia pomimo profilaktyki czynnikami krzepnięcia. 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. Aby unikać krwawień, aktywność fizyczna powinna się odbywać w dniach podawania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, co dla części chorych może być ograniczeniem lub mieć niekorzystny efekt psychologiczny. Zapewnienie wyższej minimalnej aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia wymusza w przypadku koncentratów o standardowym czasie półtrwania zwiększenie dawek i/lub częstotliwości iniekcji. Z drugiej strony większa częstotliwość podań zwiększa ryzyko pominięcia dawki, a w konsekwencji braku zabezpieczenia i krwawienia. Zapewnienie wyższej aktywności FVIII możliwe jest poprzez zastosowanie koncentratów o przedłużonym czasie działania. Stale zabezpieczenie przy minimalnym ryzyku pominięcia dawki zapewnia emicizumab [Hemostaza 2023, Opracowanie AOTMiT 2023].

Kolejnym problemem chorych z hemofilią jest fakt, iż w wielu ośrodkach w Polsce koncentraty czynników krzepnięcia wydawane są na okres 2-3 miesięcy. Stanowi to kilka kartonów znacznych rozmiarów, które trzeba przywieźć do domu, rozpakować, a następnie przechowywać w warunkach chłodniczych, co przy zaawansowanej artropatii jest kolejnym wyzwaniem dla chorego. Problem ten dotyczy głównie osób dorosłych, które w małym odsetku objęte są dostawami domowymi. 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].

Lek Hemlibra® w leczeniu hemofilii jest dostępny i refundowany w większości krajów europejskich, w tym w krajach o podobnym lub niższym PKB na mieszkańca niż w Polsce, tj.: Czechy, Słowacja, Rumunia, Litwa, Łotwa czy Chorwacja. Według stowarzyszeń pacjentów terapia emicizumabem jest jedyną skuteczną formą leczenia hemofilii, a jej samodzielne sfinansowanie przez większość chorych jest niemożliwe, stąd konieczna jest jej refundacja [Opracowanie AOTMiT 2023].

Istotne jest, iż komitet HAS w swojej pozytywnej rekomendacji uzasadnił, że faktyczne korzyści ze stosowania produktu Hemlibra® są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi, biorąc pod uwagę: ciężkość hemofilii A i jej niską częstość występowania (choroba rzadka), potrzebę medyczną tylko częściowo zaspokojoną przez koncentraty czynnika VIII, oczekiwany dodatkowy korzystny wpływ na chorobowość i jakość życia w porównaniu z koncentratami czynnika VIII, potencjalny wpływ na organizację opieki medycznej przy mniejszych nakładach związanych z podaniem leku [HAS 2019].

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

6. Interwencja – produkt leczniczy Hemlibra® (emicizumab)

Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie bispecyficznego przeciwciała [ChPL Hemlibra®].

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

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

W marcu 2019 roku produkt leczniczy Hemlibra® został zatwierdzony w leczeniu chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII [Roche Group Media Relations].

Produkt leczniczy Hemlibra® został dopuszczony do obrotu w ramach przyspieszonej procedury (ang. *accelerated assessment*). Przyspieszona ocena leków przy centralnej rejestracji leków, dotyczy leków które mają duże znaczenie dla zdrowia publicznego, więc jego ramy czasowe na ocenę wynosiły 150 dni oceny, a nie 210 dni [EMA 2023].

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

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra®

Kod ATC¹³	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie, kod ATC (klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna): B02BX06.
Działanie leku	Mechanizm działania: Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 o budowie bispecyficznego przeciwciała. Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, w celu odtworzenia czynności brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy. Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z czynnikiem VIII i jako taki

¹³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów czynnika VIII.</p>
<p>Zarejestrowane wskazania</p>	<p>Produkt leczniczy Hemlibra® jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u chorych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):</p> <ul style="list-style-type: none"> • z inhibitorami czynnika VIII • bez inhibitora czynnika VIII, u których występuje: ciężka postać choroby (FVIII <1%) lub umiarkowana postać choroby (FVIII ≥1% i ≤5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym. <p>Produkt leczniczy Hemlibra® może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.</p> <p>Produkt leczniczy Hemlibra® jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia.</p> <p>Stosowanie (także w rutynowej profilaktyce) leków omijających (np. aPCC i rFVIIa) należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra®.</p> <p>Profilaktykę czynnikiem VIII (FVIII) można kontynuować przez pierwsze 7 dni leczenia produktem leczniczym Hemlibra®.</p> <p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Schemat leczenia dawkami nasycającymi jest taki sam, niezależnie od schematu leczenia dawkami podtrzymującymi.</p> <p>Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i chorego/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.</p> <p>Dawkę dla chorego (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie: Masa ciała chorego (kg) x dawka (3 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania; • Następnie dawka podtrzymująca wynosząca albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, od 5. tygodnia i dalej: Masa ciała chorego (kg) x dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania <p>Całkowitą objętość produktu leczniczego Hemlibra®, jaką należy wstrzyknąć podskórnym oblicza się w następujący sposób: całkowita ilość (mg) emicizumabu, jaką należy podać ÷ stężenie leku w fiole (mg/ml) = całkowita objętość produktu leczniczego Hemlibra® (ml), jaką należy wstrzyknąć.</p> <p>Nie należy łączyć roztworów produktu leczniczego Hemlibra® o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w tej samej strzykawce.</p> <p>W jednym wstrzyknięciu nie należy podawać objętości leku przekraczającej 2 ml. Produkt leczniczy Hemlibra®, jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki.</p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Hemlibra®.</p>

	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Hemlibra®, jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego; należy przy tym zachować odpowiednią, aseptyczną technikę podania. Wstrzyknięcia należy wykonywać tylko w zalecanych miejscach na ciele: w brzuch, zewnętrzną górną część ramion i uda.</p> <p>Podawanie leku we wstrzyknięciu podskórnym w górną zewnętrzną część ramienia powinno być wykonywane przez opiekuna chorego lub fachowy personel medyczny. Zmiana miejsc podawania leku może pomóc w zapobieganiu lub łagodzeniu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podskórnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Hemlibra®, nie należy wykonywać w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała, a także w miejsca pokryte znamionami lub bliznami. Podczas leczenia najlepiej, by inne produktu lecznicze podawane podskórnym były wstrzykiwane w inne miejsca na ciele.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>W ramach Programu lekowego.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia.</p> <p>Produkt leczniczy Hemlibra® jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem fachowego personelu medycznego. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego chory może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Hemlibra® lub może to robić jego opiekun, o ile lekarz uzna takie postępowanie za właściwe.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>W badaniach klinicznych z udziałem chorych otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra® zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez ≥24 godziny.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z wysokim ryzykiem TMA (np. mających TMA w historii medycznej lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka rozwoju TMA (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus).</p> <p>Chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC.</p> <p>Lek Hemlibra® zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza chorego. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®. Dawka i czas trwania leczenia lekiem omijającym będą zależą od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego chorego. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Należy stosować się do wskazówek dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki produktem leczniczym Hemlibra®.</p> <p>Chorzy z klinicznymi objawami utraty skuteczności (np. zwiększenie częstości występowania przebiegających zdarzeń krwotocznych) powinni być niezwłocznie poddani ocenie etiologicznej, a w przypadku podejrzenia neutralizujących przeciwciał przeciwko emicizumabowi należy rozważyć inne możliwości leczenia.</p> <p>U chorych otrzymujących produkt leczniczy Hemlibra® wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia oparte na ocenie</p>

	<p>wewnątrzpochodnej drogi aktywacji nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania tego leku, ustalania dawkowania w celu zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów FVIII. Należy zachować ostrożność, jeśli stosowane są laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochodnej drogi aktywacji, ponieważ błędna interpretacja ich wyników może prowadzić do nieskutecznego leczenia chorych z epizodami krwawień, co potencjalnie może skutkować wystąpieniem poważnych lub zagrażających życiu krwawień.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące produkt leczniczy Hemlibra® powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Hemlibra®.</p> <p>Nie wiadomo czy emicizumab może powodować uszkodzenia płodu, gdy produkt leczniczy jest podawany kobietom ciężarnym lub czy może wpływać na zdolności reprodukcyjne. Produkt leczniczy Hemlibra® należy stosować podczas ciąży wyłącznie, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu, pamiętając o tym, że podczas ciąży i po porodzie ryzyko zakrzepicy wzrasta oraz, że niektóre powikłania ciąży wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego</p> <p>Należy zdecydować, czy zakończyć karmienie piersią, czy zakończyć/powstrzymać się od leczenia produktem leczniczym Hemlibra®, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p>Brak jest danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi. Dlatego wpływ emicizumabu na płodność mężczyzn i kobiet jest nieznany.</p> <p>Hemlibra® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® należy monitorować pod kątem wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania aPCC. Chorzy otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC. Jeśli chory otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Hemlibra® ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 j./kg mc. i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy).</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku przedstawiono szczegółowo w <i>Analizie klinicznej</i>.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Zgodnie z zapisami <i>Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028</i> emicizumab obecnie jest dostępny w ramach modułu 3 (zapewnienie bispecyficznego przeciwciała naśladującego aktywny czynnik VIII) w profilaktyce krwawień u chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.</p>

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

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania dla leku Hemlibra®

Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁴, dotyczących finansowania emicizumabu w analizowanym wskazaniu tj. chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS¹⁵ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- IQWiG (instytut oceniający jakość i efektywność w opiece zdrowotnej) – <https://www.iqwig.de/>;
- EUnetHTA (europejska sieć ds. oceny technologii medycznych) – <https://www.eunetha.eu/>;
- NCPE (irludzka agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.ncpe.ie/>;

¹⁴ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁵ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB

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

Łącznie odnaleziono 5¹⁶ rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Hemlibra® (emicizumab) w leczeniu chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora.

Wśród odnalezionych rekomendacji dwie były pozytywne (G-BA 2019, HAS 2019), dwie (CADTH 2020 i ZIN 2020) pozytywnie warunkowo. W dokumencie wydanym przez IQWiG w 2019 roku wskazano, iż nie udowodniono dodatkowej korzyści terapeutycznej w rutynowej profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, jednakże G-BA w 2019 r. wydało pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w analizowanym wskazaniu.

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

Ponadto na stronie internetowej PHARMAC podano informację, iż od 1 października 2023 r. firma Pharmac rozszerzyła dostęp do emicizumabu dla osób z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora cz. VIII. Stąd wszyscy chorzy z ciężką postacią hemofilii A mogą uzyskać dostęp do leczenia emicizumabem. Chory może skontaktować się z hematologiem, jeżeli uważa, że kwalifikuje się do leczenia emicizumabem. Hematolog musi złożyć wniosek do organu specjalnego o dofinansowanie emicizumabu [PHARMAC 2023].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

¹⁶ W tym dokumenty dotyczące oceny korzyści przeprowadzonej przez instytucję IQWiG

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

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

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

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>G-BA wskazuje na konieczność uwzględnienia wymagań zawartych w informacjach o produkcie zamieszczonych w dokumencie ChPL na stronie Europejskiej Agencji Leków.</p> <p>Leczenie emicizumabem powinni rozpoczynać i monitorować specjaliści mający doświadczenie w leczeniu hemofilii.</p> <p>Zgodnie ze specyfikacjami Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi dodatkowych środków minimalizacji ryzyka, firma farmaceutyczna ma obowiązek zapewnić materiały szkoleniowe dla personelu medycznego, chorych/opiekunów (karta chorego i materiały szkoleniowe) oraz personelu laboratoryjnego.</p>

Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁷ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania emicizumabu w analizowanym wskazaniu tj. chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora. Odnaleziono 1 dokument: Opinia Prezesa AOTMiT wydana w roku 2023¹⁸ [RP Hemlibra® 2023].

Prezes AOTMiT nie rekomenduje wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra® (emicizumab) dla chorych z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „*Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028*”. Jako uzasadnienie podano wyższe koszty emicizumabu w porównaniu z dostępnymi komparatorami oraz brak lub niewielką korzyść kliniczną. Należy podkreślić, iż w Opinii Prezesa AOTMiT wskazano, iż „ewentualną refundację emicizumabu można rozważyć przy uwzględnieniu warunków programu lekowego”.

W Opinii Prezesa AOTMiT odwołano się do wyników z badania *HAVEN 3*, gdzie wykazano istotną statystycznie i klinicznie wyższość emicizumabu dla porównania grup¹⁹ 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. Profilaktyka emicizumabu istotnie statystycznie i klinicznie wpływała na 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). W badaniu

¹⁷ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

¹⁸ Dodatkowo na stronie AOTMiT odnaleziono pozytywną opinię Rady Przejrzystości nr 378/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku. Po uwzględnieniu analizowanych dowodów naukowych Rada Przejrzystości uznała za zasadne włączenie produktu Hemlibra® (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII – w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „*Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023*”, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próby wywołania immunotolerancji przy pomocy standardowego postępowania zakończyły się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia [RP Hemlibra® 2019]

¹⁹ w badaniu *HAVEN 3* ocenę prowadzono 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 nieinterwencyjnego

HAVEN 3 nie odnotowano przypadków zgonu. U żadnego z chorych nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W Opinii Prezesa AOTMiT nawiązano również do pozytywnej rekomendacji HAS z 2019 roku, gdzie wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu Hemlibra® są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi²⁰.

Ponadto w Opinii Prezesa AOTMiT wskazano, iż wszyscy ankietowani eksperci pozytywnie zaopiniowali finansowanie produktu leczniczego Hemlibra® w programie. Wskazano również, że leczenie emicizumabem cechuje w porównaniu do profilaktyki czynnikiem VIII:

- 1) inna droga podania leku (podanie podskórne vs podanie dożylnie);
- 2) schemat dawkowania o niższej częstotliwości podań oraz
- 3) zgodnie z wytycznymi klinicznymi jest to jedyna opcja terapeutyczna możliwa do stosowania u chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora, u których optymalna terapia czynnikami VIII nie skutkuje kontrolą choroby.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

²⁰ W rekomendacji HAS podkreślono, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu Hemlibra® są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi. W dokumencie AOTMiT wskazano tymczasem, że także inne Agencje HTA wskazywały na brak lub niewielką korzyść kliniczną

Tabela 8.
Charakterystyka opinii wydanych przez AOTMiT

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

7. Komparatory

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa dla leku Hemlibra® została szczegółowo określona przez ośrodki leczenia hemofilii, które wystosowały prośbę o umożliwienie stosowania emicizumabu u chorych dorosłych z hemofilią A bez inhibitora.

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych u chorych z ciężką hemofilią A należy prowadzić profilaktykę, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom. Populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie czynnika VIII nie jest możliwe lub klinicznie wskazane. Zgodnie z treścią wnioskowanego Programu lekowego wnioskowana populacja chorych obejmuje bowiem chorych, u których 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.

Chociaż eksperci kliniczni wskazują, że w rozpatrywanej populacji docelowej podaje się obecnie czynniki VIII, należy podkreślić, że **jest to leczenie, które nie prowadzi do uzyskania jakichkolwiek korzystnych efektów terapeutycznych we wnioskowanej populacji. Stosowane obecnie leczenie nie jest to zatem leczenie optymalne biorąc pod uwagę stan kliniczny chorych, w związku z tym nie powinno stanowić komparatora dla wnioskowanej interwencji.**

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

8. Efekty zdrowotne

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

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotne klinicznie punkty końcowe:

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

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

Według polskich wytycznych PTHiT, głównym celem terapii u chorych na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych [PTHiT 2016].

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

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

Do fizykalnej oceny stanu stawów wykorzystuje się punktową skalę HJHS. Do oceny stawów u dorosłych z rozwiniętą artropatią wystarczają radiogramy [PTHiT 2016].

Do oceny aktywności fizycznej oraz jakości życia zależnej od zdrowia u chorych na hemofilię można wykorzystać wiele różnych skal, m.in.: skalę HAL, FISH czy Haem-A-QoL. Dostępne

są również skale nieswoiste dla hemofilii, takie jak np. EQ-5D, SF-36 i SF-12. Ocena jakości życia jest ważnym narzędziem oceny skuteczności terapii chorych na hemofilię w tym m.in. długoterminowej profilaktyki krwawień [PTHiT 2016].

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

W Opracowaniu AOTMiT dotyczącym oceny zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra® (emicizumab) do modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” wskazano iż, w opinii Konsultant Wojewódzkiej prof. dr hab. n. med. Walentyny Balwierz za istotny klinicznie punkt końcowy w ocenianym wskazaniu uznaje się ABR (liczbę krwawień w ciągu roku). Według prof. dr hab. n. med. Marii Podolak-Dawidziak istotnym klinicznie punktem końcowym w ocenianym wskazaniu również jest ABR, przy czym minimalną różnicą odczuwalną przez chorego jest istotne zmniejszenie ABR. Natomiast prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazał liczbę krwawień samoistnych wymagających leczenia w ciągu roku, liczbę krwawień do stawów w ciągu roku i wskaźnik globalnej oceny stawów u chorych na hemofilię – HJHS, przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako zmniejszenie liczby krwawień o połowę, zmniejszenie o 50% - ustąpienie stawu docelowego oraz poprawę ruchomości stawów [Opracowanie AOTMiT 2023].

Populacja docelowa obejmuje chorych u których brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu trudnego/ niemożliwego dostępu żylnego, dlatego też jako istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznano również punkty dotyczące podania leku (np. utrudniony dostęp żylny, konieczność częstych wkłuć i ryzyko powikłań z nimi związane).

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

- jakość życia związana ze stanem zdrowia;
 - roczna częstość krwawień;
 - hospitalizacja;
-

- zabiegi chirurgiczne;
- zadowolenie z leczenia;
- punkty dotyczące podania leku (np. utrudniony dostęp żylny, konieczność częstych wkłuć i ryzyko powikłań z nimi związane);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wybrane punkty końcowe są zgodne z istotnymi klinicznie punktami końcowymi uznawanymi przez ekspertów klinicznych w leczeniu hemofilii. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

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

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

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

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione

wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

9. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 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* [Rozporządzenie MZ 2023].

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

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

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

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

9.1. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 9.
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>Komentarz 2: W raporcie nie będą uwzględniane badania, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska np. wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy z inhibitorami czynnika VIII, populacja mieszana tj. chorzy na hemofilię A z oraz bez inhibitora czynnika VIII, dla której przedstawiono wyniki łącznie.</p>
Interwencja	<p>Emicizumab stosowany w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia zgodnie z <i>ChPL Hemlibra</i>®:</p> <p>Emicizumab podawany jest w ramach wstrzyknięć podskórnych.</p> <p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie od 5. tygodnia podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą 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</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparatory	Brak profilaktyki krwawień.	Niezgodne z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczna częstość krwawień; jakość życia związana ze stanem zdrowia; 	<p>Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Komentarz 1: W przypadku badań jednoramiennych lub badań obserwacyjnych porównujących różne kohorty (np. kohorta chorych na hemofilię A z inhibitorem vs kohorta chorych na hemofilię bez inhibitora), wykluczano badania, w których nie przedstawiono zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem w populacji docelowej.</p>	
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne. <p>Komentarz: W przypadku badań obserwacyjnych, nie włączano badań, w których nie przedstawiono wyników dla chorych dorosłych. W przypadku badań eksperymentalnych, prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu, dopuszczano włączenie badań, w których nie wyodrębniono wyników dla podgrupy chorych dorosłych.</p>	Opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	Przeglądy systematyczne.	Przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne opublikowane na stronie ASH, ISTH lub EAHAD od 2021 roku.	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.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

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

Tabela 10.

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

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5 i 7

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja hemofilii A oraz główne objawy	16
Tabela 2. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 D66 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia	20
Tabela 3. Rodzaje leczenia substytucyjnego stosowane w hemofilii A	23
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia profilaktycznego hemofilii A...	32
Tabela 5. Opis polskich wytycznych dotyczących leczenia krwawień u chorych na hemofilię A.....	41
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra®	57
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	63
Tabela 8. Charakterystyka opinii wydanych przez AOTMiT	68
Tabela 9. Schemat PICOS	76
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	79

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
AOTMiT 2016a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Elocta (efomorococog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D 66)” z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia o przedłużonym działaniu – Analiza weryfikacyjna</i> , AOTM-OT-4351-39/2016
AOTMiT Hemlibra® 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o włączenie leku Hemlibra® (emicizumab) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” we wskazaniu: leczenie chorych na hemofilię Az inhibitorami czynnika VIII, Analiza weryfikacyjna</i> , https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/141/RPT/141_ot.4320.11.2019_hemlibra_[emicizumab]_bip.pdf (data dostępu: 20.10.2023 r.)
Bolton-Maggs 2003	Bolton-Maggs P.H.B., Pasi K.J., <i>Haemophilias A and B</i> , <i>Lancet</i> 2003; 361: 1801–09
ChPL Hemlibra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hemlibra® (data aktualizacji: 07.05.2023), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.10.2023 r.)
Dover 2020	Dover S, Blanchette VS, Srivastava A, i in., <i>Clinical outcomes in hemophilia: Towards development of a core set of standardized outcome measures for research</i> . <i>Res Pract Thromb Haemost</i> . 2020 Apr 9;4(4):652-658
EMA 2023	European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra , (data dostępu: 21.10.2023 r.)
Fisher 2017	Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, i in., <i>Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective</i> . <i>Haemophilia</i> . 2017 Jan;23(1):11-24
Hemostaza 2023	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: 22.10.2023 r.)
Hemostaza 2023a	Hemostaza, https://hemostaza.edu.pl/pacjent/news/id/933-przyjeto-narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-beda-wazne-zmiany , (data dostępu: 22.10.2023 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 20.10.2023 r.)
Klukowska 2011	Klukowska A., <i>Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem</i> , <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2011, 42 (3): 415-424
Klukowska 2012	Klukowska A., <i>Hemofilia u dzieci</i> , <i>Pediatria po dyplomie</i> , Tom 16 Nr 3, Czerwiec 2012, 9-15, https://podyplomie.pl/pediatria/12198,hemofilia-u-dzieci , (data dostępu: 20.10.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Mannucci 2013	Mannucci PM, Franchini M., <i>Is haemophilia B less severe than haemophilia A?</i> , Haemophilia. 2013 Jul; 19 (4): 499-502
MedExpress 2018	MedExpress, Więcej chorych na hemofilię skorzysta z przełomowej terapii, https://www.medexpress.pl/nauka-medycyna/wiecej-chorych-na-hemofilie-skorzysta-z-przelomowej-terapii-71883/ (data dostępu: 13.10. 2023 r.)
MedExpress 2022	MedExpress, <i>Przyszłość leczenia hemofilii w Polsce</i> , https://www.medexpress.pl/pacjent/przyszosc-leczenia-hemofilii-w-polsce-85769/ (data dostępu: 13.10. 2023 r.)
MedExpress 2023	MedExpress, <i>Pacjenci z hemofilią potrzebują innowacyjnych terapii</i> , https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/pacjenci-z-hemofilia-potrzebuj-innowacyjnych-terapii/ (data dostępu: 13.10. 2023 r.)
MP 2017	Medycyna Praktyczna, Hemofilia - przyczyny, objawy, leczenie, https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170465,hemofilia (data dostępu: 20.10.2023 r.)
MP 2023	Medycyna Praktyczna, <i>Hemofilia A i hemofilia B</i> , https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2 (data dostępu: 20.10.2023 r.)
MZ 2023	Minister Zdrowia, <i>Narodowy Program Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028</i> , Warszawa, 2023 r., 1-54
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
Odnoczko 2014	Odnoczko E., Windyga J., <i>Badania genetyczne w diagnostyce hemofilii A</i> , Hematologia 2014, tom 5, nr 3, 193–202
Oldenburg 2015	Oldenburg J., <i>Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens</i> , Blood 2015, 125 (13): 2038-2044
Opracowanie AOTMiT 2023	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 hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII, Opracowanie nr: OT.422.0.1.2023a, 02.06.2023 r., 1-105
Orphanet 2023	Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=169802 (data dostępu: 20.10.2023 r.)
PL B.15.	Program lekowy: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” – załącznik B.15
PSCH 2014	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię, <i>Wytuczne leczenia hemofilii opracowane przez World Federation of Hemophilia</i> , Warszawa 2014
PT 2021	Pharmaceutical Technology, <i>Late-stage pipeline agents set to mostly address unmet needs in haemophilia A and B</i> , https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/late-stage-pipeline-agents-haemophilia/ , (data dostępu: 20.10.2023 r.)
Roche Group Media Relations	Roche Group Media Relations, https://ml.globenewswire.com/Resource/Download/e1259b19-04f8-437b-ad22-7f15baeeb7ee , (data dostępu: 21.10.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Rozporządzenie MZ 2023	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
Szczeklik 2012	Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne 2012</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 2138, 32-33; 1716-1718
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Weidel 2010	Weidel J., Stabler S., Geraghty S., Funk S., <i>Joint replacement surgery in hemophilia</i> , Treatment Of Hemophilia June 2010, NO 50, 1-17
Young 2012	Young G., <i>New challenges in hemophilia: long-term outcomes and complications</i> , Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012: 362-8
Zawilska 2017	Zawilska K., Windyga J., Łętowska M. i.in., <i>Pomoc doraźna w nagłych zagrożeniach zdrowotnych wynikających z zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych na hemofilię</i> , Na Ratunek 2017; 1, 27 – 35
Żbikowski 2010	Żbikowski P., Matysiak M., Łaguna P., Ćwikła J., <i>Artropatia hemofilowa – patogeneza, obraz kliniczny i możliwości diagnostyczne</i> , Journal of Transfusion Medicine 2010, tom 3, nr 1, 19–26
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AHCDO 2016	Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, <i>Guidelines for the management of haemophilia in Australia</i> , 2016
AICE 2020	Italian Association of Haemophilia Centres, <i>Management of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset</i> , Haemophilia. 2020;26:937–945
BSH 2020	British Society for Haematology, <i>Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B</i> , British Journal of Haematology, 2020, 190, 684–695
CADTH 2020	Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health. <i>CADTH Reimbursement Recommendation. Emicizumab (Hemlibra®) Notice of Final Recommendation. Version: 1.0. December 21, 2020</i>
G-BA 2019	Gemeinsamer Bundesausschuss. <i>Emicizumab (new therapeutic indication: Haemophilia A without inhibitors)</i> , 2019
HAS 2019	Haute Autorité de Santé. <i>Emicizumab Hemlibra® 30 mg/ml, solution for injection Hemlibra® 150 mg/ml, solution for injection</i> . New indication. Transparency Committee Opinion 02 October 2019
IQWiG 2019	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. <i>Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A19-26. Version: 1.0., 2019</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
MASAC 2020	Medical and Scientific Advisory Council, MASAC Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders, March 2022
MASAC 2022	Medical and Scientific Advisory Council, <i>RECOMMENDATION ON THE USE AND MANAGEMENT OF EMICIZUMAB-KXWH (HEMLIBRA®) FOR HEMOPHILIA A WITH AND WITHOUT INHIBITORS</i> , 2022
MASAC 2022a	Medical and Scientific Advisory Council, <i>MASAC RECOMMENDATION CONCERNING PROPHYLAXIS FOR HEMOPHILIA A AND B WITH AND WITHOUT INHIBITORS</i> , 2022
MASAC 2023	Medical and Scientific Advisory Council, <i>MASAC RECOMMENDATIONS CONCERNING PRODUCTS LICENSED FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND SELECTED DISORDERS OF THE COAGULATION SYSTEM</i> , 2023
NHC 2022	Funding E., Hoffman M., Hansen K., i in., <i>Nordic Hemophilia Guidelines</i> , 2022
PHARMAC 2023	PHARMAC, https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/medicine-notices/emicizumab-hemlibra/ , (data dostępu: 21.10.2023 r.)
PTHiT 2016	Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., <i>Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane)</i> , Acta Haematologica Polonica 2016, 47: 86-114
PTOiHD 2022	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <i>POSTĘPOWANIE U DZIECI I MŁODZIEŻY Z HEMOFILIĄ A LUB B: REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ</i> , Przegląd Pediatryczny 2022/Vol. 51/No.1
RP Hemlibra® 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr BP.422.34.2023.MZ dotycząca oceny zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”</i> , 2023
RP Hemlibra® 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 378/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VII – w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023</i> , 2019
WFH 2020	World Federation of Hemophilia, <i>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition</i> , Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1–158
ZIN 2020	Zorginstituut Nederland. <i>Pakketadvies emicizumab (Hemlibra®)</i> . 17 februari 2020