



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Hemlibra (emicizumab)  
w ramach programu lekowego  
„Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką  
hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.27.2024

Data ukończenia: 4 lipca 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABR</b>	roczny wskaźnik krwawień (ang. annualised bleeds rate)
<b>ADR</b>	niepożądane działanie leku (ang. adverse drug reaction)
<b>AJBR</b>	roczny wskaźnik krwawień do stawów (ang. annual joint-bleed rate)
<b>ASBR</b>	roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (ang. annualised spontaneous bleeds rate)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>aPCC</b>	koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrates)
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>aPTT</b>	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time)
<b>ASH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. American Society of Hematology)
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCA</b>	analiza kosztów konsekwencji (ang. cost consequences analysis)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>cz.</b>	czynnik
<b>DDAVP</b>	desmopresyna (ang. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin)
<b>EAHAD</b>	Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Pokrewnych (ang. European Association for Haemophilia and Allied Disorders)
<b>ECOG</b>	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EHL</b>	wydłużony okres półtrwania (ang. extended half-life)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EMI</b>	emicizumab
<b>EQ-5D-5L</b>	Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen (ang. five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FIX</b>	czynnik IX krzepnięcia krwi (ang. factor IX)
<b>FIXa</b>	aktywny czynnik IX krzepnięcia krwi
<b>FVIII</b>	czynnik VIII krzepnięcia krwi (ang. factor VIII)
<b>FVIIIa</b>	aktywny czynnik VIII krzepnięcia krwi
<b>Haem-A-QoL</b>	kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. haemophilia quality of life questionnaire for adults)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus)
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)

<b>HJHS</b>	wyniki dotyczące stanu zdrowia stawów u pacjentów z hemofilią (ang. haemophilia joint health score)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ISTH</b>	Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ang. International Society on Thrombosis and Haemostasis)
<b>i.v.</b>	dożylnie podanie leku (ang. intravenous)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>ISR</b>	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reactions)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 poz. 686)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MASAC</b>	Medical and Scientific Advisory Council
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCK</b>	Narodowe Centrum Krwi
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNH</b>	Parametr wyznaczający liczbę osób, które należałoby leczyć, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NSLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OBS</b>	okres obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>pdFVIII</b>	czynnik VIII produkowany na bazie ludzkiego osocza (ang. plasma-derived FVIII)
<b>PHARMAC</b>	The Pharmaceutical Management Agency
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PTHIT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>PwHA</b>	pacjenci z hemofilią A (ang. Patients With Hemophilia A)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>rFVIIa</b>	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (ang. recombinant activated factor VIIa)
<b>rFVIII-Fc</b>	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. recombinant factor VIII Fc fusion protein)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)

<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SQ-ISHI</b>	kwestionariusz satysfakcji dotyczący zastosowania u chorych na hemofilię dożylnych lub podskórnych iniekcji (ang. Satisfaction Questionnaire - Intravenous Subcutaneous Hemophilia Injection)
<b>TEAEs</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TMA</b>	mikroangiopatii zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy)
<b>TXA</b>	kw. traneksamowy (ang. tranexamic acid)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UPL</b>	uzgodniony program lekowy
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
<b>WFH</b>	Światowa Federacja Hemofilii (ang. The World Federation of Hemophilia)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
<b>VWF</b>	czynnik von Willebranda (ang. von Willebrand factor)
<b>ZIN</b>	Zorginstituut Nederland
<b>ŻChZZ</b>	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	6
1. Informacje o wniosku .....	8
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	9
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
3. Problem decyzyjny .....	10
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	36
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	36
4. Ocena analizy klinicznej .....	38
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	38
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	38
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	40
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania .....	40
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	41
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	44
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne .....	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne .....	57
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne .....	61
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	64
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	64
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	66

---

4.3.	Komentarz Agencji .....	73
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	75
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	75
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy.....	75
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	75
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	76
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	76
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	77
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	77
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.....	77
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	78
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	79
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	80
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	80
5.4.	Komentarz Agencji .....	81
6.	Ocena analizy wpływu na budżet .....	82
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	82
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	82
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	83
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	86
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	87
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	88
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	88
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	89
6.4.	Komentarz Agencji .....	89
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	91
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	92
9.	Uwagi do zapisów programu lekowego .....	95
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	97
11.	Kluczowe informacje i wnioski .....	98
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....	104
13.	Źródła.....	106
14.	Załączniki.....	108

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.03.2024  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2312.2023.11.WMO  
PLR.4500.2318.2023.11.WMO  
PLR.4500.2322.2023.11.WMO  
PLR.4500.2323.2023.13.WMO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
- 

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
    - Hemlibra (emicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763,
    - Hemlibra (emicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534,
    - Hemlibra (emicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442,
    - Hemlibra (emicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756.
  - Wnioskowane wskazanie:
    - Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66).
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.
- 

Proponowana cena zbytu netto:

[Redacted]

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[Redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

---

Wnioskodawca:

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

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.03.2024 r., znak PLR.4500.2312.2023.11.WMO, PLR.4500.2318.2023.11.WMO, PLR.4500.2322.2023.11.WMO, PLR.4500.2323.2023.13.WMO (data wpłynięcia do AOTMiT 27.03.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”.

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o odniesienie się do dodatkowego pytania dot. kryteriów kwalifikacji do programu lekowego. Odpowiedź na wskazane w piśmie kwestie zawarto w rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.04.2024 r., znak OT.423.1.27.2024.3.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.05.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- 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. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.2. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab).

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

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

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemlibra (emicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763,</li> <li>• Hemlibra (emicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534,</li> <li>• Hemlibra (emicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442,</li> <li>• Hemlibra (emicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	B02BX06 (leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie)
<b>Substancja czynna</b>	Emicizumab Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4), wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie bispecyficznego przeciwciała. Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, w celu odtworzenia czynności brakującego FVIIIa, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy. Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z FVIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów FVIII.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p>W programie finansuje się profilaktykę krwawień u dorosłych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A niepowikłaną inhibitorem przy użyciu emicizumabu. Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Hemofilii.</p> <p>Informacje na temat przebiegu choroby pacjenta powinny być na bieżąco uzupełniane w systemie e-Hemofilia/e-dzienniczku.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) rozpoznanie ciężkiej postaci hemofilii A niepowikłanej inhibitorem o aktywności czynnika krzepnięcia VIII poniżej 1% normy;</li> <li>3) wystąpienie udokumentowanych krwawień: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) co najmniej sześciu krwawień rocznie lub</li> <li>b) jednego samoistnego krwawienia zagrażającego życiu pacjenta; jeżeli u pacjenta stwierdza się: <ol style="list-style-type: none"> <li>i) brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu trudnego lub niemożliwego dostępu żylnego, lub</li> <li>ii) 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</li> <li>iii) brak skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki i maksymalnymi dawkami koncentratu czynnika VIII definiowane jako występowanie krwawień przebijających lub</li> <li>iv) brak tolerancji na koncentraty czynnika VIII, która w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwia dalsze ich stosowanie u pacjenta.</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci 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.</p>
<b>Określenie czasu leczenia</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</li> <li>2) brak skuteczności leczenia emicizumabem;</li> <li>3) ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (np. po przeszczepie wątroby lub terapii genowej);</li> <li>4) stwierdzenie obecności inhibitora czynnika VIII (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 0,6 B.U.);</li> <li>5) stwierdzenie obecności inhibitora w stosunku do substancji czynnej;</li> <li>6) utrzymujące się istotne pogorszenie stan u sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;</li> <li>7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>zalecana dawka nasycająca (tydzień 1 – 4):</u> 3 mg/kg m.c. raz na tydzień;</p> <p><u>zalecana dawka podtrzymująca (od 5. tygodnia):</u> 1,5 mg/kg m. c. raz na tydzień, lub 3 mg/kg m. c. raz na 2 tygodnie, lub 6 mg/kg m. c. raz na 4 tygodnie.</p> <p>Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i pacjenta/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);</li> <li>2) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);</li> <li>3) oznaczenie czasu trombinowego (TT);</li> <li>4) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;</li> <li>5) ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII;</li> <li>6) morfologia krwi;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>9) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram);</li> <li>10) oznaczenie stężenia glukozy we krwi;</li> <li>11) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>12) oznaczenie kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> <li>13) oznaczenie miana inhibitora czynnika krzepnięcia VIII;</li> <li>14) badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg, a w razie konieczności HBV DNA);</li> <li>15) badanie przesiewowe w kierunku HCV (anty -HCV, a w razie konieczności HCV RNA);</li> <li>16) badanie przesiewowe w kierunku HIV (anty -HIV, a w razie konieczności HIV RNA).</li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>2.1. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta.</p> <p>Poniższe badania należy wykonać nie rzadziej niż raz w roku (lub gdy są wskazania kliniczne):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie obrazowe (wybór rodzaju badania/ badań zależy od sytuacji klinicznej pacjenta): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) RTG najbardziej zajętego stawu/stawów, lub;</li> <li>b) USG najbardziej zajętego stawu/stawów, lub;</li> <li>c) rezonans magnetyczny najbardziej zajętego stawu/stawów;</li> </ol> </li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>4) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram);</li> <li>5) oznaczenie stężenia glukozy we krwi;</li> <li>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>7) oznaczenie kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> <li>8) badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg, a w razie konieczności HBV DNA);</li> <li>9) badanie przesiewowe w kierunku HCV (anty-HCV, a w razie konieczności HCV RNA);</li> <li>10) badanie przesiewowe w kierunku HIV (anty-HIV, a w razie konieczności HIV RNA);</li> <li>11) morfologia krwi;</li> </ol>

	<p>12) USG lub TK lub MRI jamy brzusznej (w klinicznie uzasadnionych sytuacjach);</p> <p>13) oznaczenie miana inhibitora czynnika krzepnięcia VIII.</p> <p>2.2. Na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego:</p> <p>1) oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);</p> <p>2) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);</p> <p>3) oznaczenie czasu trombinowego (TT);</p> <p>4) ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII metodą chromogenną z użyciem substratów bydłych lub odczynnika pochodzenia wołowego.</p>
<b>Monitorowanie programu</b>	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie przez lekarza prowadzącego danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

Źródło: ChPL Hemlibra; Uzgodniony program lekowy.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2018 r., EMA.</p> <p>Data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII: 11.03.2019 r. (data decyzji Komisji*).</p> <p>Produkt leczniczy Hemlibra został dopuszczony do obrotu w ramach przyspieszonej procedury „accelerated assessment”. Przyspieszona ocena leków przy centralnej rejestracji leków, dotyczy leków które mają duże znaczenie dla zdrowia publicznego, więc jego ramy czasowe na ocenę wynosiły 150 dni oceny, a nie 210 dni.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z inhibitorami czynnika VIII;</li> <li>• bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>– ciężka postać choroby (FVIII &lt; 1%)</li> <li>– umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.</li> </ul> </li> </ul> <p>Produkt leczniczy Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs).</li> <li>• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP).</li> <li>• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka:</li> </ul> <p>Przed wprowadzeniem Hemlibra do obrotu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym Hemlibra jest wprowadzana do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia, pacjenci /ich opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać lub używać lek Hemlibra, oraz pracownicy laboratoriów, mają dostęp do następującego pakietu edukacyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Materiały edukacyjne dla lekarzy</li> <li>– Materiały edukacyjne dla pacjentów / opiekunów</li> <li>– Materiały edukacyjne dla pracowników laboratoriów</li> <li>– Karta dla Pacjenta.</li> </ul>

\*[https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/hemlibra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/hemlibra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) [dostęp: 01.07.2024 r.]

Źródło: ChPL Hemlibra; EMA (ostatnia aktualizacja: 29.04.2024 r.): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra> [dostęp: 05.06.2024 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Hemlibra był przedmiotem oceny AOTMiT m.in. w przedmiotowym wskazaniu w 2023 roku w ramach Zlecenia MZ dot. oceny zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne

na lata 2024-2028” we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Nr i data wydania	Opinia RP
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku<sup>1</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> wprowadzenie produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756,</li> <li>• Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442,</li> <li>• Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534,</li> <li>• Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763,</li> </ul> <p>dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”, we wskazaniu: do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.</p> <p>Rada uznaje, że emicizumab dla populacji pediatrycznej powinien być finansowany w ramach programu lekowego B.15 Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67), zgodnie z zaproponowanymi kryteriami włączenia.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dowody naukowe wskazują na przewagę stosowania emicizumabu nad komparatorami (czynniki osoczopochodne).</li> <li>2. Ze względu na wysoki roczny koszt leczenia emicizumabem powinien być zastosowany mechanizm RSS typu CAP.</li> </ol>
<p><b>Opinia Agencji z dnia 30 czerwca 2023 roku<sup>2</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, wytyczne postępowania medycznego, odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów uznaje za <b>niezasadne</b> wprowadzenie produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”.</p> <p>Koszty emicizumabu są wyższe niż dostępnych komparatorów, a efekty kliniczne nie uzasadniają wyższej wyceny. Także inne Agencje HTA wskazywały na brak lub niewielką korzyść kliniczną. Proponowane warunki finansowe z racji ograniczeń prawnych nie mają podstawy zastosowania. Wydane przez inne agencje HTA rekomendacje wskazują na refundację emicizumabu w standardowych warunkach refundacyjno-cenowych. Wobec powyższego poddaje się pod rozagę Pana Ministra, by ewentualną refundację emicizumabu rozważyć przy uwzględnieniu warunków programu lekowego.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa

<sup>1</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/051/ORP/U\\_23\\_169\\_o\\_108\\_Hemlibra\\_emicizumab\\_31s\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/ORP/U_23_169_o_108_Hemlibra_emicizumab_31s_zacz_REOPTR.pdf) [dostęp: 05.06.2024 r.]

<sup>2</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/051/REK/2023%2006%2030%20Opinia%20BP.422.34.2023.MZ%20Hemlibra\\_wni\\_osek\\_inf\\_publ\\_4552\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/REK/2023%2006%2030%20Opinia%20BP.422.34.2023.MZ%20Hemlibra_wni_osek_inf_publ_4552_REOPTR.pdf) [dostęp: 05.06.2024 r.]

<p><b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b></p>	<p>[Redacted content]</p>
---	---------------------------

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Hemlibra (emicizumab, EMI) definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”.

Populację spełniającą kryteria włączenia do wnioskowanego programu stanowią pacjenci chorzy na ciężką hemofilią A bez inhibitora, powyżej 18 roku życia, u których udokumentowano wystąpienie:

- a) co najmniej sześciu krwawień rocznie lub
- b) jednego samoistnego krwawienia zagrażającego życiu pacjenta; jeżeli u pacjenta stwierdza się:
  - i) brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu trudnego lub niemożliwego dostępu żylnego, lub
  - ii) 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

- iii) brak skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami koncentratu czynnika VIII definiowane jako występowanie krwawień przebijających lub
- iv) brak tolerancji na koncentraty czynnika VIII, która w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwia dalsze ich stosowanie u pacjenta.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

Należy wskazać, iż kryteria włączenia do rejestracyjnego badania RCT - HAVEN 3 nie odnosiły się do kwestii liczby krwawień podczas profilaktyki koncentratem czynnika VIII oraz braku możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII, braku skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki i braku tolerancji na koncentraty czynnika VIII. Brak danych klinicznych wysokiej jakości dla populacji zdefiniowanej zgodnie z UPL stanowi główne ograniczenia analiz Wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.4.1. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”.

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

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

Proponowany poziom odpłatności leku Hemlibra jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

#### **Grupa limitowa**

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Hemlibra w ocenianym wskazaniu w ramach odrębnej grupy limitowej. Wnioskodawca argumentuje, iż objęcie refundacją EMI może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. „Nie jest możliwe włączenie leku Hemlibra do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność (...)”. Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

#### D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII

Niedobór czynnika VIII (z upośledzeniem czynności)

Hemofilia: BNO (bliżej nieokreślona), A, klasyczna. Nie obejmuje: niedobór czynnika VIII z uszkodzeniem naczyń (D68.0).<sup>4</sup>

### Definicja

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

### Obraz Kliniczny i Przebieg Naturalny

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. r.ż. 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 wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Krwawienie do mięśnia biodrowo-łędźwiowego może zostać mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.

### Powikłania

1. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności.
2. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość chorych na ciężką hemofilię A lub B leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.
3. Guz rzekomy: otorebkowany krwiak powstający w tkankach miękkich, który w wyniku nieprawidłowego leczenia substytucyjnego nie ulega dostatecznej resorpcji.

### Leczenie

#### Zalecenia ogólne:

1. Chory na hemofilię powinien być zaopatrzonej w informacje na temat rozpoznania, postępowania w sytuacjach nagłych oraz dane kontaktowe lekarza prowadzącego. Chorzy powinni podejmować aktywność fizyczną, ale unikać urazów. Chorzy powinni być pod opieką ośrodka leczenia hemofilii.
2. Nie należy stosować leków upośledzających czynność płytek krwi, w tym większości NSLPZ, zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego. Do leczenia bólu (np. w przypadku krwawienia dostawowego) stosuj paracetamol, wybiórcze inhibitory COX-2 i opioidy. W wyjątkowych sytuacjach, po indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia i ryzyka zakrzepicy dopuszcza się stosowanie leków przeciwplatek, a nawet antykoagulantów, pod warunkiem utrzymywania aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego powyżej określonego poziomu. W profilaktyce ŻChZZ należy rozważyć metody mechaniczne.
3. Należy unikać wstrzyknięć i.m., jeśli aktywność cz. VIII wynosi <1% normy. Jeśli to możliwe, szczepionki powinno się podawać s.c.

<sup>4</sup>[http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1807,dziedziczny\\_niedobor\\_czynnika\\_viii](http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1807,dziedziczny_niedobor_czynnika_viii) [dostęp: 21.06.2024 r.]



4. Przed powikłaniami choroby chroni leczenie profilaktyczne niżej, zalecane u każdego chorego na ciężką hemofilię (oraz u chorych na umiarkowaną hemofilię z ciężkim fenotypem). Powinno być ono zindywidualizowane w zależności od przebiegu krwawień, stanu stawów, farmakokinetyki osobniczej oraz preferencji pacjenta.

5. Leczenie większości krwawień i profilaktykę przeszkolony chory może prowadzić samodzielnie w warunkach domowych. Po wystąpieniu krwawienia dostawowego w celu zmniejszenia bólu: odciążenie stawu, okłady z lodu (zdaniem niektórych ekspertów stosowanie okładów z lodu może nasilić krwawienie), unieruchomienie bandażem uciskowym, uniesienie kończyny. Chory z krwawieniem niepoddającym się leczeniu w warunkach domowych, zagrażającym życiu, wiążącym się z silnym bólem bądź dużym urazem, a zwłaszcza z krwawieniem w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub jamy brzusznej → konieczna hospitalizacja.

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

#### Leczenie farmakologiczne hemofilii A niepowikłanej inhibitorem:

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

- 1) długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia A → koncentrat cz. VIII (różne schematy dawkowania);
- 2) leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);
- 3) leczenie krwawień: 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. Podanie i.v. 1 IU liofilizowanego koncentratu cz. IX/kg zwiększa aktywność cz. IX w osoczu o ~1% normy. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie należy przeprowadzić badanie w kierunku inhibitora cz. VIII lub cz. IX. Koncentraty rekombinowanego cz. VIII lub cz. IX o przedłużonym czasie działania nie są refundowane w Polsce.

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

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

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

Źródło: Interna mały podręcznik. Jerzy Windyga. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2023. Data weryfikacji: 10 sierpnia 2023 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2>. [dostęp: 21.06.2024 r.]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA Hemlibra OT.423.1.40.2023 uzyskano dane z bazy NFZ, dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (bez różnicowania na postać choroby) oraz koszty świadczeń związanych z leczeniem tych pacjentów wg danych NFZ. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66	1 520	1 620	1 516	1 558	1 604
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	2,64	2,46	1,83	2,90	3,10
Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66	638	694	638	649	717
w tym pacjenci <2 r.ż.	81	80	81	74	69

Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	30,89	34,72	31,05	28,69	24,79
w tym pacjenci ≤2 r.ż.	1,10	1,47	1,62	1,44	1,28
<b>Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66</b>	<b>2 139</b>	<b>2 299</b>	<b>2 136</b>	<b>2 191</b>	<b>2 309</b>
<b>Łączna suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]</b>	<b>33,53</b>	<b>37,18</b>	<b>32,88</b>	<b>31,59</b>	<b>27,89</b>

### Dane NCK

W toku prac nad raportem nr OT.422.0.1.2023a Agencja wystąpiła do NCK z prośbą o dane nt. pacjentów z ciężką hemofilią A. NCK przekazał wówczas Agencji dane dot. pacjentów z ciężką hemofilią A dla lat 2019-2023 (dane dla 2023 r. do 30.04.2023 r.). W ramach prac nad niniejszym raportem wystąpiono do NCK z prośbą o aktualizację danych dot. pacjentów z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem dla lat 2023-2024 (dane dla 2024 dotyczą okresu 01.01.2024 r. do 31.05.2024 r.). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Dane NCK dot. pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora**

Parametr	2019	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Liczba pacjentów włączonych do Narodowego Programu</b>						
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora	1013	993	973	1017	1007	866
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora przyjmujących koncentrat czynnika VIII osoczopochodnego	902	835	827	863	855	732
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora przyjmujących rekombinowany koncentrat czynnika VIII	112	171	157	173	243	153
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora – leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - profilaktyka	589	621	619	662	700	615
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora – leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - krwawienia	473	439	353	367	327	219
<b>Ilość wydanego czynnika</b>						
Ilość wydanego koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego [mln j.m]	199,02	203,32	212,94	233,57	213,61	91,27
Ilość wydanego koncentratu czynnika VIII rekombinowanego [mln j.m]	1,69	3,57	3,83	4,09	21,25	9,37
Łączna ilość wydanych koncentratu czynnika VIII [mln j.m]	200,72	206,89	216,77	237,66	234,86	100,64
<b>Ilość wydanego czynnika – podział na cel leczenia</b>						
Leczenie ambulatoryjne	13,75	12,23	12,18	13,65	9,95	4,33
Leczenie domowe - krwawienia	34,95	30,32	30,17	29,55	27,66	11,40
Leczenie domowe - profilaktyka	117,09	156,98	164,38	184,56	186,83	81,13
Leczenie domowe - wtórna profilaktyka dorosłego chorego	23,81	-	-	-	0,12	0,42
Leczenie szpitalne	9,95	6,69	9,75	9,62	10,30	3,35
<b>Koszty czynników</b>						
Średni koszt koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego [PLN/j.m.]	0,3765	0,2792	0,2199	0,2232	0,4020	0,6073
Średni koszt koncentratu czynnika VIII rekombinowanego [PLN/j.m.]	0,7570	0,5152	0,4545	0,4582	0,4600	0,6100
Średni koszt koncentratu czynnika VIII w programie [PLN/j.m.]	0,3971	0,2979	0,2385	0,2411	0,4101	0,6077
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII osoczopochodnego [mln PLN]	74,93	56,59	46,89	52,15	85,87	55,43
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII rekombinowanego [mln PLN]	1,28	1,83	1,74	1,87	9,78	5,71
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII pacjentów leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - profilaktyka	44,28	43,91	36,60	41,69	76,10	49,29
Łączny koszt koncentratu czynnika VIII pacjentów leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe – krwawienia	13,34	8,74	6,89	6,84	11,27	6,93
<b>Łączny koszt koncentratu czynników VIII w programie [mln PLN]</b>	<b>76,21</b>	<b>58,42</b>	<b>48,63</b>	<b>54,02</b>	<b>95,65</b>	<b>61,14</b>

W ramach określenia daty przyjęcia produktu (dla lat 2023 i 2024) przez pacjenta uwzględniono datę wygenerowania zlecenia.

**Eksperci kliniczni**

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

**Tabela 7. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci z ciężką postacią hemofilii A niepowikłaną inhibitorem o aktywności czynnika krzepnięcia VIII poniżej 1% normy spełniający kryteria kwalifikacji do UPL	<b>prof. dr hab. Med. Maria Podolak - Dawidziak</b> <b>Przewodnicząca Grupy ds. Hemostazy PTHiT</b>			
	<i>Okolo 80</i>	<i>Okolo 10</i>	<i>Spośród nowych przypadków okolo 1/10 może spełniać warunki udziału w programie lekowym</i>	<i>Dane opieram o własne obserwacje. Na okolo 100 chorych w naszym ośrodku do program kwalifikuje się 5-6 osób. Można sądzić, że w skali kraju będzie to okolo 80 chorych.</i>
	<b>dr hab. n. med Andrzej Mital</b> <b>Koordinator Oddziału Hematologii Ogólnej</b> <b>Klinika Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne GUM</b>			
	<i>~ 80</i>	<i>~ 10</i>	<i>5/100 (mój ośrodek) ~ 80 chorych</i>	<i>PB1282</i> <i>Dane własne szacunkowe</i>
	<b>prof. dr hab. med. Jacek Trelński</b> <b>Kierownik Zakładu Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi</b>			
	<i>Jest okolo 1200 osób z ciężką postacią hemofilii A do PL okolo 120 osób</i>	<i>Okolo 15 osób</i>	<i>~ 10%</i>	<i>Szacunki własne</i>
	<b>prof. dr hab. med. Jerzy Windyga</b> <b>Kierownik Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii</b>			
<i>Bardzo proszę o kontakt z Narodowym Centrum Krwi. W chwili obecnej nie ma centralnego rejestru chorych na hemofilię w Polsce.</i>		<i>Okolo 100 pacjentów (ocena szacunkowa)</i>	<i>Własne szacunki</i>	

UPL – uzgodniony program lekowy

\*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

### 3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 12.06.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych dotyczących profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię.

Dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych przeprowadzonych w ramach raportu nr OT.422.0.1.2023a oraz AWA numer OT.423.1.40.2023 Agencji.

Przeszukano następujące źródła:

- Agency for Healthcare Research and Quality, <https://www.ahrq.gov/>;
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, <https://www.ahcdo.org.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/en/>;
- British Society for Haematology, <https://b-s-h.org.uk/>;
- European Association for Haemophilia and Allied Disorders, <https://www.eahad.org/>;
- European Haemophilia Consortium, <https://www.ehc.eu/>;
- European Haemophilia Network, <https://www.euhanet.org/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- Haemophilia Foundation Australia, <https://www.haemophilia.org.au/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Nordic Hemophilia Council, <https://www.nordhemophilia.org/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, <https://pthit.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, <https://ptohd.pl/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>.
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, <https://www.ukhcd.org/guidelines/>;

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „haemophilia”, „hemophilia”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „hemofilia”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 6 dokumentów, w których omówiono leczenie chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII: wytyczne polskie (PTHiT 2016), wytyczne światowe (WFH 2020), amerykańskie (3 dokumenty MASAC 2022) oraz brytyjskie (BSH 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
	<p>osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda.</li> <li>• Niepoddane proceduram inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone (zawiera FVIII i FIX) i krioprecypitat (zawiera FVIII, ale nie zawiera FIX) nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne.</li> <li>• W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo.</li> <li>• W chwili, kiedy ukończono formułowanie niniejszych wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc, efmoroctocogum alfa) został zarejestrowany w UE w listopadzie 2015 r.</li> </ul> <p>Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono definicje różnych form leczenia substytucyjnego w hemofilii:</p> <table border="1" data-bbox="373 741 1445 1126"> <tr> <td data-bbox="373 741 608 790">Leczenie epizodyczne („na żądanie")</td> <td data-bbox="608 741 1445 790">Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 790 608 808">Długoterminowa profilaktyka</td> <td data-bbox="608 790 1445 808"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 808 608 828">Pierwotna profilaktyka</td> <td data-bbox="608 808 1445 898">Regulame, długoterminowe<sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia<sup>**</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 898 608 916">Wtórna profilaktyka</td> <td data-bbox="608 898 1445 987">Regulame, długoterminowe<sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów<sup>**</sup> i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 987 608 1005">Trzeciorzędowa profilaktyka</td> <td data-bbox="608 987 1445 1055">Regulame, długoterminowe<sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1055 608 1072">Inne formy profilaktyki</td> <td data-bbox="608 1055 1445 1072"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1072 608 1090">Okresowa profilaktyka</td> <td data-bbox="608 1072 1445 1126">Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku</td> </tr> </table> <p>*długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku;</p> <p>**duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A:       <ul style="list-style-type: none"> <li>• U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień.</li> <li>• U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A, u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej.</li> <li>• U każdego chorego na ciężką hemofilię A z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień.</li> <li>• Jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają pojawiać się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Powrót do długoterminowej profilaktyki jest szczególnie wskazany, gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcie pracy zawodowej.</li> <li>• Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii A: podawanie FVIII w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień, U części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część pacjentów będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania.</li> <li>• Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia).</li> <li>• Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia (breakthrough bleeding), należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) albo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej.</li> <li>• Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczą się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów nieobjętych profilaktyką. Częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności zastosowanej formy terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. Dodatkowo, należy w takiej sytuacji upewnić się, że nie doszło do pojawienia się inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia.</li> <li>• Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów.</li> <li>• Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII lub FIX, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii.</li> </ul> </li> </ul>	Leczenie epizodyczne („na żądanie")	Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.	Długoterminowa profilaktyka		Pierwotna profilaktyka	Regulame, długoterminowe <sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia <sup>**</sup>	Wtórna profilaktyka	Regulame, długoterminowe <sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów <sup>**</sup> i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych	Trzeciorzędowa profilaktyka	Regulame, długoterminowe <sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów	Inne formy profilaktyki		Okresowa profilaktyka	Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku
Leczenie epizodyczne („na żądanie")	Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.														
Długoterminowa profilaktyka															
Pierwotna profilaktyka	Regulame, długoterminowe <sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia <sup>**</sup>														
Wtórna profilaktyka	Regulame, długoterminowe <sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów <sup>**</sup> i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych														
Trzeciorzędowa profilaktyka	Regulame, długoterminowe <sup>*</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów														
Inne formy profilaktyki															
Okresowa profilaktyka	Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 miesięcy) badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W tym celu należy:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Oceniać stan narządu ruchu badaniem fizykalnym; zaleca się stosowanie skali HJHS (ang. Haemophilia Joint Health Score).</li> <li>b) Notować wszystkie epizody krwawień w trakcie stosowania profilaktyki oraz analizować ich potencjalne przyczyny tak, aby modyfikując schemat profilaktyki, można było skuteczniej im zapobiegać.</li> <li>c) Oceniać stosowanie się pacjenta (rodziców pacjenta) do wymogów schematu profilaktyki. Nieprzestrzeganie zasad profilaktyki może być przyczyną jej nieskuteczności.</li> <li>d) Okresowo oceniać najniższą aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu pacjenta poddanego długoterminowej profilaktyce. Występowanie krwawień i stwierdzenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia.</li> </ol> </li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p><i>Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie występuje.</p>
<b>MASAC 2022 i MASAC 2024 (USA)</b>	<p>Dokument MASAC 284 – Zalecenia MASAC dotyczące produktów licencjonowanych do leczenia hemofilii i wybranych zaburzeń krwotocznych.</p> <p><b>Leczenie hemofilii A</b></p> <p><u>Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkty rFVIII są zalecanym leczeniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A. Możliwym wyjątkiem od tego zalecenia jest nowo zdiagnozowana osoba, która powinna również rozważyć wraz ze swoim lekarzem rozpoczęcie leczenia produktem FVIII/czynnikiem von Willebranda (VWF) pochodzącym z osocza (patrz zalecenie MASAC 243).</li> </ul> <p><u>Czynniki VIII osoczopochodne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istnieje niewielkie ryzyko przeniesienia wirusa HIV, HBV lub HCV w przypadku stosowania obecnie dostępnych na rynku produktów poddanych procedurom inaktywacji wirusów pochodzących z osocza. Wirusy bez otoczki lipidowej, ludzki parwowirus B19 i wirus zapalenia wątroby typu A, również były wcześniej przenoszone przez pdFVIII; jednakże do procesu produkcyjnego dodano dodatkowe etapy, takie jak nanofiltracja, aby zmniejszyć ryzyko infekcji wirusowych.</li> </ul> <p><u>Bispecyficzne przeciwciała na hemofilię A (emicizumab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Emicizumab</b> jest humanizowanym, bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z FIX/FIXa i FX/FXa, zastępując w ten sposób brakujący czynnik VIII w celu zapobiegania lub ograniczania występowania krwawień u pacjentów z hemofilią A. W badaniach klinicznych III fazy wykazano, że jest bezpieczny i skuteczny u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt chorych na hemofilię A z inhibitorami lub bez. Podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podaniem FVIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż w przypadku FVIII, dla schematów profilaktyki emicizumabu obejmujących dawkowanie co tydzień, co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie. Wstępne doświadczenie sugeruje, że u osób poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym standardowa przedoperacyjna dawka FVIII i stopniowo zmniejszające się dawki pooperacyjne mogą być bezpieczne i skuteczne, podczas gdy w przypadku niektórych mniejszych operacji odpowiednia może być mała dawka FVIII lub brak FVIII.</li> </ul> <p><u>Krioprecypitat nie jest zalecany w Hemofilii A</u></p> <p><u>Terapia genowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Waloktokogen roksaparoweku to produkt terapii genowej zatwierdzony do stosowania u osób dorosłych chorych na ciężką hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII z aktywnością czynnika VIII &lt; 1 j.m./dl) bez istniejących wcześniej przeciwciał przeciwko serotypowi 5 wirusa związanego z adenowirusem (AAV5) wykrytych testem zatwierdzonym przez FDA. Produkt terapii genowej wykorzystuje wektor AAV5 do transferu genu <i>in vivo</i> i jest podawany w postaci pojedynczej infuzji dożylniej. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności waloktokogenu roksaparoweku u pacjentów z inhibitorami FVIII w wywiadzie. Przed rozpoczęciem terapii genowej należy ocenić stan wątroby (np. poprzez pomiar enzymów wątrobowych oraz wykonanie USG wątroby i/lub elastografii).</li> </ul> <p>Dokument MASAC 268 – Zalecenia dotyczące stosowania i leczenia <b>emicizumabem</b> (Hemlibra) w przypadku hemofilii A z inhibitorami i bez nich.</p> <p><b>Emicizumab</b> jest wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u dorosłych i dzieci w każdym wieku, noworodków i starszych, z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. Lek podaje się podskórnie w dawce nasycającej 3 mg/kg tygodniowo w 4 dawkach, po których następuje jeden z trzech kolejnych schematów dawkowania podtrzymującego: 1,5 mg/kg tygodniowo, 3 mg/kg co 2 tygodnie lub 6 mg/kg co 4 tygodnie. Przy wszystkich dawkach we wszystkich grupach wiekowych, z inhibitorami lub bez, występuje znaczne zmniejszenie częstości krwawień w skali roku. Czynniki VIII i emicizumab są zasadniczo różnymi białkami i są inaczej regulowane. Niektóre różnice pomiędzy nimi przedstawiono w poniższej tabeli.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	<b>Czynnik VIII</b>	<b>Emicizumab</b>
	Wiele miejsc interakcji	Pojedyncze miejsca interakcji
	Wysokie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres nanomolowy od niskiego do wysokiego)	Niskie powinowactwo do enzymu i substratu (zakres mikromolowy)
	Pełna aktywność kofaktora	Częściowa aktywność kofaktora
	Enzym i substrat są w nadmiarze w stosunku do kofaktora	Przeciwnie jest w nadmiarze w stosunku do enzymu i substratu
	Aktywowany czynnik VIII ma mechanizm włączania/wyłączenia	Emicizumab nie ma mechanizmu włączania/wyłączenia
	Wysoki poziom samoregulacji	Niski poziom samoregulacji
	Podawany dożylnie	Podawany podskórnie
	Okres półtrwania wynosi od godzin do dni	Okres półtrwania to tygodnie
	<p>Lekarze/doradcy opiekujący się osobami chorymi na hemofilię typu A w każdym wieku i o każdym stopniu zaawansowania, z inhibitorami lub bez, powinni omówić z nimi tę nową opcję terapeutyczną, w tym ocenę ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem emicizumabu w porównaniu z istniejącą terapią. Emicizumab jest zarejestrowany w leczeniu hemofilii A z inhibitorem lub bez w każdym wieku. Ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku śródczaszkowego przed rozpoczęciem profilaktyki czynnikiem VIII, należy rozważyć profilaktykę emicizumabem u niemowląt w dowolnym momencie po urodzeniu. Obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Należy zauważyć, że obecnie dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania emicizumabu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, a ekspozycja farmakokinetyczna jest prawdopodobnie mniejsza niż u starszych niemowląt i dzieci. Jednak zgromadzone doświadczenia z pojedynczej instytucji i sponsorowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność profilaktyczną emicizumabu u niemowląt.</p> <p><u>Zalecenia dot. rozpoczęcia leczenia emicizumabem u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów</u></p> <p>Kontynuacja profilaktyki czynnikiem VIII w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia emicizumabem jest powszechnym i uzasadnionym podejściem. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że ustalony poziom emicizumabu osiąga się dopiero po podaniu czterech cotygodniowych dawek po 3 mg/kg, uzasadnione może być kontynuowanie profilaktyki czynnikiem VIII u wybranych pacjentów w oparciu o historię krwawień i poziom aktywności fizycznej, dopóki nie będą oni gotowi do rozpoczęcia dozowania podtrzymującego.</p> <p><u>Zalecenia dot. rozpoczęcia leczenia ostrych krwawień w hemofilii A bez inhibitorów</u></p> <p>Pomimo skuteczności w zapobieganiu krwawieniom, klinicyści w hemofilii A powinni nadal spodziewać się krwawień przełomowych u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem, co w przypadku hemofilii A bez inhibitorów prawdopodobnie będzie oznaczać konieczność jednoczesnego zastosowania terapii zastępczej czynnikiem VIII. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem koncentratów czynnika VIII u pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem. W szczególności nie zaobserwowano żadnych zdarzeń zakrzepowych ani mikroangiopatii zakrzepowej. Poniżej przedstawiono kilka szczegółowych zaleceń, które należy rozważyć w tej grupie pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogólne podejście do krwawienia międzymiesiączkowego: emicizumab prawdopodobnie zmieni fenotyp krwawienia hemofilii A bez inhibitorów na łagodniejszy ze znacznym zmniejszeniem częstości krwawień wymagających leczenia. Leczenie znaczących i poważnych lub zagrażających życiu krwawień należy kontynuować bezzwłocznie.</li> <li>• Wszystkie koncentraty czynnika VIII (pochodzące z osocza i rekombinowane o standardowym okresie półtrwania i wydłużonym okresie półtrwania) mogą być stosowane w krwawieniach międzymiesiączkowych. Dawkowanie powinno być zgodne z tymi samymi zaleceniami co w przypadku terapii zastępczej czynnikiem VIII.</li> <li>• Leki przeciwfibrinolityczne można stosować w połączeniu z koncentratami czynnika VIII, jeśli istnieją wskazania kliniczne w przypadku krwawienia z błony śluzowej lub drobnych zabiegów w jamie ustnej.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. postępowania chirurgicznego emicizumabem</u></p> <p>Emicizumab chociaż poprawia hemostazę, nie normalizuje jej. Jest to szczególnie ważne przy planowaniu kontroli hemostatycznej w warunkach chirurgicznych. W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów uzyskano odpowiednią kontrolę hemostatyczną za pomocą samego emicizumabu w przypadku drobnych zabiegów chirurgicznych, podczas gdy u innych nie. Nie należy zakładać, że sam emicizumab jest odpowiedni do dużych zabiegów, w przypadku których obecne standardy opieki mają na celu utrzymanie poziomu czynników w normalnym zakresie przez okres kilku dni.</p> <p>Dokument MASAC 267 – Zalecenia MASAC dotyczące profilaktyki hemofilii A i B z inhibitorami i bez nich.</p> <p>W związku z wykazanymi korzyściami z profilaktyki rozpoczętej w młodym wieku u osób z hemofilią A lub B, MASAC zaleca, aby profilaktyka była uważana za standardową terapię dla osób z ciężką postacią hemofilii A lub B (czynnik VIII lub czynnik IX &lt;1%), w tym z inhibitorami. Leczenie profilaktyczne można również rozważyć w przypadku hemofilii umiarkowanej i łagodnej z ciężkim fenotypem. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć wcześniej (przed wystąpieniem częstych krwawień). Wprowadzenie emicizumabu doprowadziło do ponownego rozważenia profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowe.</p> <p>Światowa Federacja Hemofilii podaje szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki, które popiera MASAC. W szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktykę należy rozpocząć we wczesnym wieku, najlepiej przed ukończeniem 3 roku życia i przed drugim krwawieniem do stawu; można rozważyć profilaktykę w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, aby zmniejszyć częstość występowania krwotoku śródczaszkowego.</li> </ul>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka powinna być zindywidualizowana (poprzez dostosowanie dawki i/lub częstotliwości podania) i wystarczająca do zapobiegania wszystkim krwawieniom przez cały czas.</li> <li>• Opcje profilaktyki obejmują standardowy czynnik osoczopochodny, czynnik rekombinowany o standardowym okresie półtrwania; czynnik rekombinowany o przedłużonym okresie półtrwania i substytucję beczynnikaową.</li> </ul> <p><u>Profilaktyka czynnika</u></p> <p>Istnieje kilka strategii profilaktyki uwzględniających wiek inicjacji, wybór produktu, częstość podawania i dostęp żylny. Wiek rozpoczęcia profilaktyki zależy również od przebiegu klinicznego, dostępu żylnego i celu leczenia. Optymalne wyniki są związane z młodym wiekiem inicjacji.</p> <p>Do profilaktyki hemofilii A i B bez inhibitorów dopuszczono kilka produktów zastępujących czynnik. Opcje obejmują zarówno wymianę czynnika pochodzenia osoczowego, jak i rekombinowanego. Produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania. Jedynym zatwierdzonym produktem niebędącym substytutem czynnika jest <b>emicizumab</b> (humanizowane, bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, zatwierdzone do profilaktyki u osób w każdym wieku z hemofilią A z inhibitorami lub bez inhibitorów). W niektórych przypadkach leki omijające mogą być stosowane profilaktycznie u pacjentów z inhibitorami, ale w przypadku pacjentów z hemofilią A i inhibitorami ta strategia jest mniej skuteczna niż profilaktyka <b>emicizumabem</b>.</p> <p>W celu poprawy dostępu żylnego i ułatwienia regularnych wlewów można zastosować urządzenia do centralnego dostępu żylnego. Jednak centralne cewniki żyłne mogą prowadzić do infekcji i zakrzepicy.</p> <p>Istnieją różne strategie profilaktyki czynnika w zależności od dawki i częstości podawania, które można dostosować indywidualnie do pacjenta. 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 w profilaktyce w hemofilii A stosowane są zwykle podawane 2-4 razy w tygodniu, podczas gdy czynniki o przedłużonym okresie półtrwania w profilaktyce są zwykle podawane 1-3 razy w tygodniu. Cele terapii obejmują minimalne poziomy czynnika wynoszące co najmniej 1% (&gt;3-5% lub więcej, jeśli to możliwe) oraz minimalne samoistne krwawienie lub jego brak.</p> <p><u>Profilaktyka emicizumabem w hemofilii A</u></p> <p>Po początkowych czterech cotygodniowych dawkach nasycających emicizumabu częstość podawania dawek podtrzymujących może wynosić co 1, 2 lub 4 tygodnie, łącznie 6 mg/kg mc/miesiąc. Żadne testy laboratoryjne nie są obecnie zatwierdzone do monitorowania odpowiedzi na emicizumab. Emicizumab, jako pierwszy zatwierdzony substytut bez czynnika, doprowadził do ponownego rozważenia sposobu definiowania profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowe. Cele profilaktyki emicizumabem pozostają takie same jak w przypadku profilaktyki czynnika, ponieważ regularne podawanie profilaktycznego środka hemostatycznego należy rozważyć tak wcześnie, jak to możliwe, aby zapobiec długotrwałym powikłaniom krwawienia do układu mięśniowo-szkieletowego i umożliwić pacjentowi prowadzenie aktywnego życia fizycznego zbliżonego do jakości życia osoby zdrowej.</p> <p>Wdrażając profilaktykę czynnika, należy jasno określić intensywność i czas 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 czynnika. Zapobieganie krwawieniom we wczesnym okresie życia, w tym zmniejszanie ryzyka krwotoku śródczaszkowego, jest możliwe, jeśli profilaktyka emicizumabem zostanie wdrożona przed ukończeniem 6 miesiąca życia. Jednakże potrzebne są dodatkowe dane, aby ustalić, czy profilaktyka emicizumabem wdrożona we wczesnym okresie życia (przed ukończeniem 3 roku życia) może dodatkowo zmniejszyć ryzyko artropatii hemofilowej.</p> <p>Należy monitorować przestrzeganie zaleceń profilaktycznych. Opcje monitorowania obejmują samoreportowanie (ang. self-report), dzienniki elektroniczne i raporty apteczne. VERITAS-Pro jest zwalidowanym narzędziem do oceny przestrzegania profilaktyki czynnika. Regularna obserwacja i wykorzystanie multidyscyplinarnego podejścia zespołowego mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia przestrzegania wspólnie ustalonego schematu profilaktycznego. Ze względu na nieuniknione zmiany w aktywności fizycznej i ryzyko urazowego krwawienia, schemat profilaktyczny pacjenta może wymagać zmian sezonowych przez całe życie. Dostępne są wspólne narzędzia do podejmowania decyzji, które pomagają pracownikom służby zdrowia i pacjentom kierować podejmowaniem decyzji dotyczących profilaktyki. Narzędzia te należy aktualizować w zależności od dostępności nowych produktów.</p> <p>Po rozpoczęciu profilaktyki może być konieczne kontynuowanie wybranej terapii przez całe życie. Powody przerwania profilaktyki obejmują: powstanie inhibitora podczas profilaktyki czynnika (brak odpowiedzi na czynnik VIII lub IX) oraz preferencje pacjenta za zgodą lekarza.</p> <hr/> <p><i>Dotyczy wszystkich dokumentów MASAC.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono</p> <p><i>Materiał udostępniony wyłącznie w celach informacyjnych. Narodowa Fundacja Hemofilii nie udziela porad lekarskich ani nie zajmuje się praktyką lekarską. Narodowa Fundacja Hemofilii w żadnym wypadku nie zaleca szczególnego leczenia dla określonych osób, a we wszystkich przypadkach zaleca konsultację z lekarzem lub lokalnym ośrodkiem leczenia przed podjęciem jakiegokolwiek leczenia.</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
WFH 2020 (światowe)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia hemofilii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka polega na dożylnym podawaniu koncentratu czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu.</li> <li>• Profilaktyka zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniom stawów, co powinno być celem terapii, i pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego (poziom 2).</li> <li>• Udowodniono przydatność profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia nawet w sytuacjach, kiedy poziom czynnika nie był przez cały czas utrzymywany powyżej 1 j.m./dl.</li> <li>• Nie jest jasne, czy wszyscy pacjenci powinni kontynuować profilaktykę przez czas nieokreślony, po osiągnięciu dorosłości. Choć niektóre dane wskazują, że część młodych dorosłych pacjentów jest w stanie dobrze funkcjonować bez profilaktyki, trzeba wykonać więcej badań, aby ustalić przejrzyste zalecenia.</li> <li>• U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami, szczególnie do tych samych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4 do 8 tygodni, żeby przerwać cykl krwawień. Może być to połączone z intensywną fizjoterapią lub synowiortezą.</li> <li>• Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednakże zmniejsza częstotliwość krwawień i może spowolnić progresję choroby stawów i poprawić jakość życia.</li> <li>• Profilaktyka – stosowana tak, jak obecnie, w krajach, gdzie nie ma istotnego ograniczenia zasobów – jest leczeniem kosztownym. Jest ona możliwa tylko wtedy, gdy na opiekę nad chorymi na hemofilię przeznaczone zostaną znaczne fundusze. Długofalowo jednak jest ona opłacalna finansowo, ponieważ eliminuje koszty związane z leczeniem uszkodzeń stawów i poprawia jakość życia.</li> </ul> </li> <li>○ Sposób podania i schematy dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Protokół z Malmö: 25–40 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A.</li> <li>✓ Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A.</li> </ul> </li> <li>• Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynnika. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu.</li> <li>• Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia.</li> <li>• Jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego.</li> <li>• Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta.</li> <li>• Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu (poziom 4).</li> </ul> </li> <li>○ Leki hemostatyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych WFH zdecydowanie zaleca stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza (poziom 5).</li> <li>• Koncentraty czynnika VIII są w hemofilii A lekami z wyboru.</li> </ul> <p>Dawkowanie/ podawanie:</p> <p>W przypadku braku inhibitora, każda jednostka czynnika VIII na kilogram masy ciała podana we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika VIII w osoczu o około 2 j.m./dl. (poziom 4).</p> <p>Okres półtrwania czynnika VIII wynosi około 8–12 godzin.</p> <p>Poziom czynnika u pacjenta należy zmierzyć 15 minut po infuzji, aby zweryfikować obliczoną dawkę (poziom 4).</p> <p>Czynnik VIII powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 3 ml na minutę u dorosłych i 100 jednostek na minutę u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce produktu (poziom 5).</p> <p>Wlew ciągły pozwala uniknąć wahań poziomu czynnika i jest uważany przez niektórych za korzystniejszy i wygodniejszy. Jednakże pacjenci muszą być często monitorowani z powodu możliwości awarii pompy (poziom 3).</p> <p>Wlew ciągły może prowadzić do redukcji całkowitej ilości zużywanych koncentratów czynnika krzepnięcia i może być bardziej opłacalny u pacjentów z ciężką hemofilią. To porównanie opłacalności może zależeć od dawek użytych do wlewów ciągłych i do wlewów bolusów koncentratu.</p> <p>Dawkę do wlewu ciągłego ustala się w oparciu o częste badania poziomu czynnika oraz wyliczony klirens.</p> </li> <li>○ <b>Emicizumab:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku chorych z hemofilią A bez inhibitora zaleca się stosowanie emicizumabu w regularnej profilaktyce.</li> <li>Osoby z hemofilią A stosujące profilaktycznie emicizumab mogą rozpocząć terapię domową po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych.</li> <li>Podskórna droga podawania emicizumabu już teraz ułatwia rozpoczęcie profilaktyki u chorych pediatrycznych w bardzo młodym wieku i bez konieczności stosowania urządzeń centralnego dostępu żylnego (CVAD).</li> <li>Emicizumab umożliwia rozpoczęcie profilaktyki po urodzeniu w celu zapewnienia ochrony noworodkom i niemowlętom, u których niedawno zdiagnozowano ciężką postać hemofilii A; konieczne są jednak dalsze badania u niemowląt w wieku poniżej 1 roku.</li> <li>Emicizumab nie jest przeznaczony do leczenia ostrych epizodów krwawienia.</li> <li>W przypadku chorych, u których dostęp żylny jest problematyczny, należy rozważyć nieczynnikową terapię zastępczą, którą można podawać podskórnie (tj., emicizumab).</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U chorych z ciężkim fenotypem hemofilii A bez inhibitora profilaktyka emicizumabem zapobiega krwawieniom do stawów, spontanicznym i przełomowym krwawieniom. WFH zauważa jednak, że istnieje bardzo niewiele długoterminowych danych na temat wyników leczenia pacjentów i zaleca uzyskanie takich danych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Inne produkty osoczopochodne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• WFH popiera preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. Powodem są obawy związane z ich jakością i bezpieczeństwem pacjentów. Jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że są one nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia (poziom 5).</li> <li>• Krioprecypitat i świeżo mrożone osocze nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów (takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami), co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Przy wielokrotnych infuzjach ryzyko jest istotne.</li> <li>• W leczeniu hemofilii A krioprecypitat jest lekiem preferowanym w stosunku do świeżo mrożonego osocza (poziom 4).</li> <li>• Świeżo mrożone osocze – ze względu na obawy związane z jego jakością oraz bezpieczeństwem stosowania nie zaleca się podawania osocza, jeżeli dostępne są inne możliwości leczenia (poziom 4).</li> <li>• Krioprecypitat – ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa pacjentów, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane i może być uzasadnione tylko w sytuacjach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne (poziom 4).</li> </ul> </li> <li>o Inne opcje farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wielu przypadkach duże zastosowanie mogą mieć inne leki, takie jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>Poziomy dowodów naukowych (według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom 1 rekomendacja wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku;</li> <li>• Poziom 2 rekomendacja wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem;</li> <li>• Poziom 3 rekomendacja wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne;</li> <li>• Poziom 4 rekomendacja wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p> <p><i>WFH nie popiera żadnego konkretnego produktu leczniczego ani producenta; wszelkie odniesienia do nazwy produktu nie stanowią poparcia ze strony WFH.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Jedynym źródłem finansowania tych wytycznych było WFH.</i></p>
BSH 2020 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania profilaktycznej wymiany czynnika u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię A</u></p> <p>Podstawowym celem leczenia hemofilii jest zapobieganie krwawieniom; zwykle osiąga się to poprzez profilaktykę. W Wielkiej Brytanii profilaktykę rozpoczyna się w coraz młodszym wieku, a niektórzy dorośli, którzy nie stosowali profilaktyki jako dziecko, rozpoczynają profilaktykę w późniejszym życiu, aby zachować funkcje układu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>Profilaktyka pierwotna: rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, najpóźniej przed drugim krwawieniem do stawu lub w wieku 3 lat, przy braku udokumentowanej choroby stawów.</p> <p>Profilaktyka wtórna: rozpoczyna się po dwóch lub więcej krwawieniach do stawów, ale przed wystąpieniem potwierdzonej choroby stawów. Jest prawdopodobne, że te krwawienia spowodowały subkliniczną, ale ustaloną, nieodwracalną chorobę stawów. Profilaktyka ma na celu ograniczenie konsekwencji tego uszkodzenia poprzez zapobieganie dalszemu krwawieniu, maksymalizację funkcji w perspektywie długoterminowej.</p> <p>Profilaktyka trzeciorzędowa: rozpoczyna się po wystąpieniu klinicznie/radiologicznie widocznej choroby stawów i ma na celu spowolnienie postępu choroby stawów, zmniejszenie bólu i utrzymanie jakości życia. Nie może jednak odwrócić ustalonej choroby stawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Rekomendacje dotyczące celu profilaktyki w postępowaniu z osobą chorą na hemofilię: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią powinny otrzymać profilaktykę pierwotną (klasa 1A).</li> <li>• Profilaktykę pierwotną należy rozważyć u wszystkich dzieci z wyjściowym stężeniem czynnika krzepnięcia 1-3 j.m./dl. (klasa 2C).</li> <li>• Profilaktykę należy zaproponować każdemu choremu, u którego wystąpiło jedno lub więcej samoistnych krwawień do stawów (klasa 2C) lub u którego stwierdzono uszkodzenie stawów w wyniku wylewów krwi do stawów, czemu towarzyszy ciągłe krwawienie (klasa 1B).</li> </ul> </li> <li>o Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia pierwotnej profilaktyki u dzieci z ciężką hemofilią: <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osoby z ciężką hemofilią z wyjściowym poziomem czynnika krzepnięcia 1–3 j.m./dl profilaktykę pierwotną należy rozpocząć przed lub bezpośrednio po pierwszym krwawieniu do stawu. Zwykle będzie to miało miejsce w czasie chodzenia, w wieku około 12 miesięcy, a na pewno przed ukończeniem 24 miesięcy (klasa 2C).</li> <li>• Po wstępnym leczeniu samoistnego krwotoku śródczaszkowego należy rozpocząć profilaktykę i kontynuować ją długoterminowo (klasa 1C).</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rekomendacje dotyczące wyboru produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Wybór produktu zastępującego czynnik krzepnięcia musi być podejmowany wspólnie z osobą chorą na hemofilię i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym (klasa 1C).</li> <li>● Zamiana produktów zastępujących czynnik może być dokonana u pacjentów z ponad 150 dniami ekspozycji i bez wcześniejszego inhibitora (klasa 1C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące stosowania <b>emicizumabu</b> w ciężkiej hemofilii niepowikłanej inhibitorem: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nie ma RCT porównującego <b>emicizumab</b> ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII, co stanowi istotną lukę w bazie danych.</li> <li>● <b>Emicizumab</b> można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią w wieku &gt;2 lat bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.</li> <li>● Ze względu na ograniczone dane dostępne dla dzieci w wieku &lt;2 lat, zarówno dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii z inhibitorami, jak i bez, zaleca się ostrożność przy rozważaniu <b>emicizumabu</b> w tej grupie wiekowej.</li> <li>● Przed zmianą leczenia należy udzielić porady i wziąć pod uwagę indywidualny styl życia, szczególnie w odniesieniu do aktywności o dużym wpływie.</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia profilaktyki u dzieci: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Profilaktykę rozpoczętą ze zmniejszoną częstotliwością należy jak najszybciej rozszerzyć do profilaktyki pełnej natychmiast w przypadku jakiegokolwiek przełomowego wylewu krwi do stawu (klasa 1C).</li> <li>● Droga podania powinna być uzgodniona z rodzicem/opiekunem w zależności od łatwości dostępu żylnego, współpracy dziecka, możliwości technicznych i warunków socjalnych (klasa 2C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące wyboru najbardziej odpowiedniego schematu profilaktyki – farmakokinetyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Schemat profilaktyki nie powinien opierać się na docelowym maksymalnym i minimalnym stężeniu, ale powinien być dostosowany do zapobiegania krwawieniom u danej osoby w ramach jej zwykłego dziennego harmonogramu aktywności. W wielu przypadkach do osiągnięcia tego celu może być wymagane minimum &gt;1 j.m./dl lub nawet &gt;3 j.m./dl (klasa 2C).</li> <li>● Schemat profilaktyki powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z pacjentem i oparty na danych farmakokinetycznych, aktywności pacjenta i preferencjach pacjenta (klasa 2C).</li> <li>● W przypadku małych dzieci dawki należy zaokrąglić w górę do najbliższego rozmiaru fiołki, który zapobiega krwawieniu (klasa 2C).</li> </ul> </li> <li>○ Rekomendacje dotyczące czasu kontynuacji profilaktyki: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Profilaktyka przez całe życie powinna być standardem opieki i należy do niej zachęcać (klasa 1C).</li> <li>● Jeżeli osoba dorosła przerwie profilaktykę, to należy ją wznowić w przypadku wystąpienia samoistnego wylewu krwi do stawu lub jakiegokolwiek krwawienia, które utrudnia naukę, pracę lub jakość życia (klasa 2C).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości,</p> <p>2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</p> <p>B – umiarkowana, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</p> <p>A – wysoka, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>BSH pokrył wydatki poniesione podczas pisania niniejszych wytycznych.</p>

Skróty: aPCC – koncentrat aktywowanego zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrate); BSH - British Society for Haematology; DDAVP – desmopresyna (ang. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin); EHL – wydłużony okres półtrwania (ang. extended half-life); FVIII – czynnik VIII (ang. Factor VIII); FIX – czynnik IX (ang. Factor IX); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus); HJHS - Haemophilia Joint Health Score; MASAC - Medical and Scientific Advisory Council; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; pdFVIII - czynnik VIII produkowany na bazie ludzkiego osocza (ang. plasma-derived FVIII); PTHiT - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów; rFVIII-Fc - rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (ang. recombinant factor VIII Fc fusion protein); TXA - kwas traneksamowy (ang. tranexamic acid); VWF - czynnik von Willebranda (ang. von Willebrand Factor); WFH – Światowa Federacja Hemofilii (ang. The World Federation of Hemophilia); WZW B – wirus zapalenia wątroby typu B; WZW C – wirus zapalenia wątroby typu C.

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

Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna), wśród których obecnie w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII. Wytyczne WFH 2020 zalecają preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. W wytycznych nie wymieniono wprost, które z koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych są preferowane w leczeniu chorych na hemofilię A, jednocześnie w polskich wytycznych PTHiT 2016 podkreślono, że ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych – zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. W wytycznych MASAC 2022 i MASAC 2024 zawarto podobne zalecenia – koncentraty rekombinowanego czynnika VIII są zalecanym leczeniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A.

PTHiT 2016, MASAC 2022 i MASAC 2024 wspomniano, że w wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik von Willebranda. W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania.

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

Oceniana technologia medyczna (emicizumab) wymieniana jest w wytycznych MASAC 2022, MASAC 2024, WFH 2020 oraz BSH 2020. W najnowszej wersji wytycznych WFH 2020 emicizumab zaleca się w przypadku pacjentów z ciężkim typem hemofilii A bez inhibitorów w ramach regularnej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniu do stawu oraz samoistnemu i przełomowemu krwawieniu, w wytycznych WFH 2020 wskazano także, iż w przypadku chorych, u których dostęp żylny jest problematyczny, należy rozważyć nieczynnikową terapię zastępczą, którą można podawać podskórnie (tj., emicizumab). W wytycznych MASAC 2022 emicizumab jest również wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. W przypadku wytycznych BSH 2020 wskazano dodatkowo, iż emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.

Należy zaznaczyć, że w wytycznych MASAC 2022 emicizumab zalecany jest u dorosłych i dzieci w każdym wieku, natomiast w wytycznych BSH 2020 stosowanie tego leku jest rekomendowane u pacjentów >2 lat. W wytycznych MASAC podkreślono także, że podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż przy podawaniu czynnika VIII. Według MASAC 2022 obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. W wytycznych BSH 2020 podkreślono jednak, że nie ma badań RCT porównujących emicizumab ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII, co stanowi istotną lukę w wiedzy. Dodatkowo wskazano na ograniczone dane dotyczące stosowania emicizumabu u dzieci w wieku <2 lat, w tym niemowląt w wieku <6 miesięcy, dlatego zaleca się ostrożność przy rozważaniu emicizumabu w tej grupie wiekowej.

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

### 3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 2 stowarzyszeń pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 4 ekspertów klinicznych oraz 2 stowarzyszeń pacjentów, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

## Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 9. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
<b>prof. dr hab. Med. Maria Podolak - Dawidziak</b> <b>Przewodnicząca Grupy ds. Hemostazy PTHiT</b>	
Zmniejszenie liczby krwawień lub ich ustanie oraz zmniejszenie zapotrzebowania na koncentrat cz. VIII Nasz ośrodek uczestniczył w badaniu HAVEN 4 i pięciu pacjentów z ciężką hemofilią bez inhibitora od 2018 r otrzymuje emicizumab. Zapewnia to: łatwość podawania (droga podskórna), stabilizację hemostazy, jakkolwiek sporadycznie potrzebne jest podanie koncentratu cz. VIII z powodu krwawień przebiegających (uraz, choroba współistniejąca – jeden pacjent przeżył ciężką infekcję COVID-19)	Różnica jest zasadnicza: iniekcje podskórne, stabilizacja aktywności cz. VIII
<b>dr hab. n. med Andrzej Mital</b> <b>Koordinator Oddziału Hematologii Ogólnej</b> <b>Klinika Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne GUM</b>	
Redukcja liczby wylewów (↓ABR)	Iniekcje podskórne a nie
<b>prof. dr hab. med. Jacek Treliński</b> <b>Kierownik Zakładu Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi</b>	
Celem leczenia jest uzyskanie 0 krwawień/rok ważna jest ilość krwawień samoistnych/rok w tym krwawień dostawowych	Przy prawidłowo prowadzonej profilaktyce liczba krwawień samoistnych/rok powinna być <6. Zmniejszenie ABR o 1 może być już odczuwalne przez chorego
<b>prof. dr hab. med. Jerzy Windyga</b> <b>Kierownik Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii</b>	
- liczba krwawień wymagających leczenia - liczba krwawień wszystkich - liczba krwawień do stawów - liczba krwawień samoistnych i po urazach	- redukcja liczby wszystkich rodzajów krwawień wyszczególnionych w rubryce obok - Hemlibra jest lekiem podskórnym – łatwiej stosować niż dożylnie koncentraty cz. VIII

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dorośli pacjenci z ciężką postacią hemofilii A niepowikłaną inhibitorem o aktywności czynnika krzepnięcia VIII poniżej 1% normy spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL	<b>prof. dr hab. Med. Maria Podolak - Dawidziak</b> <b>Przewodnicząca Grupy ds. Hemostazy PTHiT</b>					
	Koncentrat cz. VIII	Okolo 10 %	Profilaktycznie Emicizumab Wtedy Koncentrat cz. VIII stosuje się dodatkowo tylko w razie tzw. Krwawień przebiegających – na podstawie wyników z badań HAVEN 1-4 okolo 1,5 rocznie	□	□	Schmitt L et al.: Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies. Rec Pract Thromb Haemost 2024 Mar 1; 8 (2): 102364
	<b>dr hab. n. med Andrzej Mital</b> <b>Koordinator Oddziału Hematologii Ogólnej</b> <b>Klinika Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne GUM</b>					
	Czynnik VIII	99%	90%	■	□	PB1282 Windyga et all ISTH 2023
Emicizumab	<1%	10%	□	■		

prof. dr hab. med. Jacek Treliński Kierownik Zakładu Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi					
Profilaktyka cz. VIII	99%	90-95%	<input type="checkbox"/> Zależy od sposobu liczenia kosztów i ceny produktów	<input type="checkbox"/>	Na podstawie wyników badania ankietowego
Hemlibra	1%	5-10%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Na podstawie wyników badania ankietowego
prof. dr hab. med. Jerzy Windyga Kierownik Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii					
	Dane w NCK (Narodowym Centrum Krwi)				
Koncentraty cz. VIII o standardowym czasie działania			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Koncentraty cz. VIII o przedłużonym działaniu - > w Polsce niedostępne			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	Prof. Dr hab. Med. Maria Podolak – Dawidziak	dr hab. n. med Andrzej Mital	prof. dr hab. med. Jacek Treliński	prof. dr hab. med. Jerzy Windyga
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wielu pacjentów ma znaczne trudności z wkłuciem do żyły i podaniem koncentratu cz. VIII, który w ramach profilaktyki należy podawać 3 razy w tygodniu – dlatego też dawki są pomijane, postępują zmiany w stawach i mięśniach</li> <li>Zaawansowana artropatia hemofilowa – występuje u około 90 % chorych w różnym wieku, co prowadzi do upośledzenia sprawności układu ruchu. Chorzy korzystają ze wspomagania ortopedycznego – kule, wózek, a wielu musi się poddawać endoprotezowaniu,</li> <li>Alienacja społeczna, trudności w pracy i rodzinie</li> <li>Inne choroby związane z ograniczeniami w poruszaniu się to m.in.: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca</li> </ul>	Trudny dostęp naczyniowy. Choroby psychiczne, upośledzenie umysłowe. Wylewy pomimo profilaktyki cz. VIII. Artropatie hemofilowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie jest mniej skuteczne od profilaktyki emicizumabem</li> <li>- konieczność iniekcji dożylnych w przypadku KCK o standardowym czasie półtrwania około 150 iniekcji/rok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ograniczona skuteczność – wciąż występują samoistne krwawienia</li> <li>b) Dożylna droga podawania – b. duża uciążliwość (rocznie &gt;180 zastrzyków dożylnych)</li> </ul>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Włączenie leku stosowanego podskórnie</li> <li>Zapewnienie rehabilitacji ruchowej w ramach finansowania przez NFZ</li> </ul>	Włączenie określonej grupy pacjentów (w/g proponowanego programu lekowego) do leczenia emicizumabem	Wprowadzenie bardziej skutecznej leków, podanych podskórnie w ramach np. programu lekowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Wprowadzenie Hemlibry</li> <li>b) Wprowadzenie konc. Cz. VIII o przedłużonym działaniu</li> <li>Wprowadzenie kolejnych podskórnych terapii (planowana rejestracja w 2024 i 2025)</li> </ul>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie dostrzegam	Brak	Trudniejszy monitoring laboratoryjny w przypadku krwawień przebijających, operacji urazów	Nie dostrzegam problemów poza lab. Monitorowaniem Hemlibry – laboratoria muszą używać odczynników chromogennych
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Krwawienia powinny być rejestrowane np. w dzienniczkach papierowych lub elektronicznych i zgłaszane do lekarza prowadzącego. Należy odnotowywać pobranie koncentratu cz. VIII na leczenie krwawień przebijających pojawiających się mimo profilaktyki przy pomocy emicizumabu.	Obiektywna ocena liczby krwawień	Zastosowanie u osób u których profilaktyka KCK VIII przynosi dobre efekty i nie ma problemów z dostępem żylnym lub innymi chorobami	Nie widzę.

Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <b>bardziej skorzystać</b> ze stosowania ocenianej technologii?	Te, które ma objąć program, czyli mający $\geq 6$ krwawień rocznie	Pacjenci z trudnym dostępem żylnym (ocena anestezjologa, chirurga naczyniowego), chorobami psychicznymi, upośledzeniem umysłowym	- z trudnym dostępem żylnym - z brakiem skuteczności profilaktyki cz. VIII - z chorobami: psychicznymi, ślepotą etc.	Wydaje się, że tak, np.: - pacjenci, którzy mają krwawienia pomimo regularnej profilaktyki z zastosowaniem FVIII - pacjenci z trudnym dostępem dożylnym - pacjenci którzy odnieśli korzyść w bad. klinicznych z tym lekiem
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <b>nie skorzystają</b> ze stosowania ocenianej technologii?	Nie ma takiej grupy	Skuteczna profilaktyka koncentratami cz. VIII z efektywną farmakokinetyką.	Bardzo rzadko, u poszczególnych chorych emicizumab będzie mniej skuteczny od profilaktyki koncentratami cz. VIII	Według mnie nie ma widocznych przeciwwskazań do włączenia tej terapii.
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyczne stosowanie osoczopochodnego koncentratu cz. VIII</li> <li>• Profilaktyczne stosowanie rekombinowanego koncentratu VIII – to u osób, które po ukończeniu 18 r.ż. przejdą z opieki pediatrycznej do internistycznej b</li> </ul>	Profilaktyka z użyciem cz. VIII (wybrana grupa pacjentów)	Z uwagi na lepszą skuteczność oraz poprawę jakości życia w przyszłości większość chorych na hemofilię A bez inhibitora będzie otrzymywać emicizumab vs koncentrat cz. VIII w profilaktyce	- wszczepianie portów dożylnych i zakładanie (NIECZYTELNA TREŚĆ) dostępów żylnych wśród chorych na hemofilię A - redukcja krwawień – brak świadczeń związanych z leczeniem krwawień np. zabiegów chirurgicznych
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <b>powinna</b> być finansowana ze środków publicznych.	Zmniejszenie liczby krwawień i związanego z tym upośledzenia układu ruchu, zapewnienie regularnej profilaktyki krwawień u osób z utrudnionym dostępem żylnym (przykurcze w łokciu, niedowłady, choroba Parkinsona, choroby psychoorganiczne i psychiatryczne i inne)	Tak	- lepsza skuteczność wg badania HAVEN 3 ABR 1.3-1.5 - zdecydowanie lepsza jakość życia chorych	- skuteczniejsza od dotychczasowych technologii - zmniejszenie obciążenia dla pacjentów i opiekunów pacjentów pediatrycznych
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <b>nie powinna</b> być finansowana ze środków publicznych.	-	Nie	-	Nie widzę takich przyczyn medycznych



<p><b>Czy w Pani/Pana opinii finansowanie ocenianej technologii powinno odbywać się w ramach programu lekowego NFZ, czy poprzez ministerialny Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne? Jakie są ewentualne argumenty przemawiające za finansowaniem emicizumabu w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne?</b></p>	<p><i>Finansowanie w ramach programu lekowego NFZ zapewnia lepszą kontrolę kwalifikacji do leczenia za pomocą emicizumabu oraz monitorowanie jego przebiegu</i></p>	<p><i>Finansowanie poprzez program lekowy NFZ</i></p>	<p><i>Raczej poprzez program lekowy</i></p>	<p><i>- finansowanie w ramach Programu jest logiczne, bo w Programie jest subpopulacja, której dotyczy nowa technologia. Ale Pr. Lekowy też jest dopuszczalny</i></p>								
<p><b>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</b></p>	<p><i>Zacytowana wyżej praca Scmitt I i wsp: Rec Pract Thromb Haemost 2024 Dobre doświadczenie badaczy z Polski, którzy uczestniczyli w badaniu HAVEN</i></p>	<p><i>PB1282 Real-World unmet needs of adult patients with severe hemophilia A without inhibitors in Poland: how to select optimal therapy? J Windyga et all ISTH 2023 Long-term outcomes with emicizumab in hemofilia A without inhibitors &amp; results from HAVEN 3 and 4 studies Mahlangu J et al. Res Pract Thromb Haemost. 2024 Mar 1;8(2)</i></p>	<p><i>Wyniki badań z tzw. real-life dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emicizumabu</i></p>	<p><i>Mahlangu i wsp. Res Practice Thromb Haemost 2024. Mar. 1:8(2): 102364 PubMed</i></p>								
<p><b>Proszę o uwagi do proponowanego programu lekowego (patrz załącznik)</b></p> <table border="1" data-bbox="203 919 512 1129"> <tr> <td><b>Część programu</b></td> </tr> <tr> <td>Kryteria kwalifikacji</td> </tr> <tr> <td>Określenie czasu leczenia</td> </tr> <tr> <td>Kryteria wyłączenia</td> </tr> <tr> <td>Dawkowanie emicizumabu</td> </tr> <tr> <td>Badania przy kwalifikacji</td> </tr> <tr> <td>Monitorowanie leczenia</td> </tr> <tr> <td>Monitorowanie programu</td> </tr> </table>	<b>Część programu</b>	Kryteria kwalifikacji	Określenie czasu leczenia	Kryteria wyłączenia	Dawkowanie emicizumabu	Badania przy kwalifikacji	Monitorowanie leczenia	Monitorowanie programu	<p><i>Monitorowanie leczenia: Rejestracja: 1) krwawień przebijających; 2) stosowanego koncentratu cz. VIII w celu ich zaopatrzenia</i></p>	<p><i>Badania przy kwalifikacji: Niepotrzebne oznaczenie glukozy, lipidogramu, miara inhibitora jeżeli test korekcji prawidłowy Monitorowanie leczenia: jak wyżej + bez potrzeby HBV, HCV</i></p>	<p><i>Monitorowanie leczenia: za często badanie obrazowe w praktyce wykonuje się rzadziej</i></p>	<p><i>Monitorowanie leczenia 1) Wykreśliłbym termin „nie rzadziej niż raz w roku” w punkcie 2.1. 2) Zamiast „Na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego” proponuję zapis „Gdy zachodzi potrzeba kliniczna” – pkt. 2.2.</i></p>
<b>Część programu</b>												
Kryteria kwalifikacji												
Określenie czasu leczenia												
Kryteria wyłączenia												
Dawkowanie emicizumabu												
Badania przy kwalifikacji												
Monitorowanie leczenia												
Monitorowanie programu												
<p><b>Inne uwagi.</b></p>	<p><i>Uważam, że program został dobrze zaplanowany. Pozostaje uzgodnienie formy rejestracji krwawień. <b>Ważne</b> aby szerzej wprowadzić pomiar aktywności cz. VIII metodą chromogenną, ponieważ powszechnie stosowana metoda koagulologiczna daje niemiernodajne wyniki.</i></p>	<p><i>Brak</i></p>	<p><i>brak</i></p>	<p><i>-</i></p>								

Odpowiedzi przedstawicieli organizacji pacjentów: Pani Eweliny Matuszak i Pana Bogdana Gajewskiego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiedzi Przedstawicieli organizacji pacjentów

Pytanie	Ewelina Matuszak Fundacja Sanguis Hemofilia i pokrewne skazy krwotoczne	Bogdan Gajewski Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
<b>Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</b>	<i>Fundacja Sanguis Hemofilia i Pokrewne Skazy Krwotoczne to jedyna organizacja w Polsce zrzeszająca dzieci i rodziny chorych na hemofilię. Jesteśmy świadomi tego, że nasi podopieczni dorosną i choroba będzie obecna w ich całym życiu. Za najbardziej dotkliwe objawy uznaje się krwawienia, szczególnie do stawów i mięśni. Jeśli dziecko z hemofilią skaleczy się, krwawienie nie jest bardziej intensywne niż u zdrowego dziecka, ale trwa znacznie dłużej. U chorego z hemofilią krwawienie może ujawnić się nawet kilka dni po urazie. Niewielkie ranki i powierzchowne sińce zwykle nie stanowią problemu, jednak głębsze zranienia mogą być przyczyną znacznego krwawienia i – jeśli nie będą właściwie leczone – mogą prowadzić do poważnych powikłań. Podczas krwawienia do stawu pojawia się nie tylko ból, obrzęk i ograniczenie ruchomości w stawie, ale także problem z poruszaniem chorą kończyną. W trakcie krwawień do stawów zazwyczaj nie widać żadnych sińców na skórze, co wskazuje, że obrzęk i ból spowodowane są krwawieniem do wnętrza stawu. U wszystkich dzieci z hemofilią bardzo często obserwuje się sińce o najróżniejszym kształcie i różnej wielkości, praktycznie na całym ciele. Inne objawy hemofilii to przedłużające się krwawienia z nosa, rzadziej krwawienia z przewodu pokarmowego objawiające się wymiotami z krwią lub krwią w stolcu.</i>	<i>Najbardziej kłopotliwe są krwawienia, które pojawiają się pomimo stosowania profilaktyki czynnikami krzepnięcia.</i>
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	<i>Aktualnie dostępne opcje leczenia są związane z częstymi iniekcjami dożylnymi czynnikami krzepnięcia krwi. W opinii naszej Fundacji, na podstawie informacji przekazywanych przez rodziców dzieci częste podaje powodują problemy z żyłami i liczne związane z tym powikłania. Ponadto nie u każdego pacjenta taka profilaktyka dożylna może zostać zastosowana.</i>	<i>Kłopot z dostępem żylnym, a także problemy z autoiniekcją dożylną pacjentów.</i>
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	<i>Możliwość wyboru przez lekarza terapii dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta. Wprowadzenie nowych terapii, w tym omawianej terapii podskórnej bardzo poprawiłoby komfort życia pacjentów z hemofilią.</i>	<i>– Profilaktyka koncentratem czynnika VIII krzepnięcia charakteryzuje się dużymi wahaniami poziomu czynnika krzepnięcia we krwi. Po podaniu, poziom czynnika szybko spada prawie do minimum przed następnym podaniem, co naraża pacjenta na krwawienie. Właściwości farmakokinetyczne emicizumabu powodują, że jego poziom we krwi nie zmienia się pomiędzy podaniami leku, co daje stabilną ochronę przed krwawieniami. Pacjent leczony Emicizumabem uzyskuje ochronę przed krwawieniami podobną jak u chorych w łagodnej hemofilii, <u>ale to również oznacza że nie jest zabezpieczony przed poważnymi krwawieniami i wymaga dodatkowej substytucji czynnikami krzepnięcia podczas zabiegów chirurgicznych. Emicizumab nie normalizuje w pełni procesu krzepnięcia. Poziom krzepnięcia w profilaktyce emicizumabem odpowiada poziomowi czynnika VIII 10-15% normy.</u> Podawanie czynników krzepnięcia wymaga dobrego dostępu żylnego, umiejętności dożylnego wkłucia i częstego podawania, natomiast emicizumab jest podawany podskórnie jeden raz na tydzień/dwa tygodnie/miesiąc.</i>

<p><b>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</b></p>	<p>Pacjenci oczekują braku konieczności częstych podaży dożylnych, terapia podskórna znacząco poprawiłaby jakość życia z chorobą.</p>	<p><i>Wprowadzenie dostępu do emicizumabu mogłoby zmniejszyć liczbę krwawień u pacjentów, u których pojawiają się sporadycznie krwawienia pomimo profilaktyki czynnikami krzepnięcia.</i></p>
<p><b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p><i>Wśród podopiecznych Fundacji znajdują się dzieci, które korzystają ze specjalnego trybu otrzymania podskórnej formy profilaktyki krwawień u dzieci z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem. Jest to związane z pozytywnym rozpatrzeniem wniosku przez Radę Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Do tej pory do Fundacji nie trafiły żadne informacje dotyczące problemów ze stosowaniem ocenianej technologii.</i></p>	<p><i>U niektórych pacjentów stosujących profilaktykę emicizumabem występują krwawienia, które wymagają wstrzykiwania koncentratów czynników krzepnięcia. U części pacjentów (około 3%) pojawiają się neutralizujące przeciwciała rozpoznające emicizumab i zmniejszające skuteczność terapii. Należy regularnie (co kilka miesięcy) monitorować poziom krzepnięcia u pacjentów pod względem obniżenia skuteczności terapii, co może być związane z pojawieniem się przeciwciała anti-emicizumab.</i></p>
<p><b>Inne uwagi.</b></p>	<p>Fundacja Sanguis Hemofilia i Pokrewne Skazy Krwotoczne zrzecza pacjentów pediatrycznych, ale jesteśmy świadomi tego, jak ważne jest zadbanie o przyszłość naszych dzieci – uważamy, że powinny mieć możliwość skorzystania z najnowocześniejszego leczenia również w wieku dorosłym.</p>	<p><u><i>Wysoka cena: emicizumab jest stosunkowo drogim lekiem, co może stanowić problem dla systemu opieki zdrowotnej, a więc powodować trudności w utrzymaniu finansowania populacji docelowej. Zwłaszcza że docelowa populacja obejmuje prawie 2000 osób chorych na ciężką i umiarkowaną postać hemofilii A.</i></u></p> <p><i>Aktualny system terapeutyczny został doskonale dostosowany do potrzeb pacjentów z hemofilią oraz pokrewnymi skazami krwotocznymi. W przypadku wystąpienia krwawienia czy konieczności wykonania jakiegokolwiek interwencji medycznej zapewnia on szybki i skuteczny dostęp do niezbędnych leków ratujących życie dla osób dotkniętych tą chorobą, za pośrednictwem stacji krwiodawstwa, w każdej placówce opieki zdrowotnej. Ponadto, system ten gwarantuje odpowiednią ilość leków adekwatną do leczenia krwawień, których przebieg zawsze trudno przewidzieć. Proponowane wprowadzenie nowego leku do programu lekowego stanowiłoby powolne demontaż obecnego systemu, co mogłoby skutkować kolejnymi wnioskami o programy lekowe ze strony firm farmaceutycznych.</i></p> <p><i>Dlatego też w pełni sprzeciwiamy się wprowadzeniu tego leku do leczenia poprzez program lekowy. Zgodnie z zaleceniami wybitnych klinicystów oraz przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia, uważamy, że optymalnym rozwiązaniem jest jego włączenie do Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię (2024-2028).</i></p> <p><i>W załączniku przesyłam kopię pisma wysłanego w tej sprawie do Ministerstwa Zdrowia do wiadomości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.</i></p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

#### Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028

W ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” w obrębie modułu 1 zapewnione są koncentraty czynnika VIII<sup>5</sup> niezależnie od wieku pacjenta. Wymienione przeznaczenie leków (dot. hemofilii A) to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; program immunotolerancji; profilaktyka chorego z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem, niezależnie od wieku; leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne.

W obrębie modułu 2 Narodowego Programu zapewnione są:

1. koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.
2. koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym pacjentom, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczopochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLWMIpB.
3. w przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX (nie dotyczy pkt 1 i 2) warunkiem dostępu do leczenia rekombinowanymi czynnikami jest weryfikacja przez lekarza z ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i wydanie opinii Radzie Programu oraz ostateczna kwalifikacja przez Radę Programu.
4. koncentraty 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”.

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

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak profilaktyki krwawień	<p>„Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych u chorych z ciężką hemofilią A należy prowadzić profilaktykę, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom. <u>Populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie czynnika VIII nie jest możliwe lub klinicznie wskazane.</u> Zgodnie z treścią wnioskowanego Programu lekowego wnioskowana populacja chorych obejmuje bowiem chorych, u których stwierdza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu trudnego/ niemożliwego dostępu żylnego, lub</li> <li>• 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</li> <li>• brak skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami koncentratu czynnika VIII definiowane jako występowanie krwawień przebijających lub</li> </ul>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest nieprawidłowy.</p> <p>Odpowiedni komentarz przedstawiono pod niniejszą tabelą.</p>

<sup>5</sup> Zgodnie z zapisami programu przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia VIII osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak tolerancji na koncentraty czynnika VIII, która w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwia dalsze ich stosowanie u chorego.</li> </ul> <p>Chociaż eksperci kliniczni wskazują, że w rozpatrywanej populacji docelowej podaje się obecnie czynniki VIII, należy podkreślić, że <b>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.</b></p> <p>Uwzględniając charakterystykę populacji docelowej oraz brak efektu klinicznego czynników VIII w rozpatrywanej populacji chorych za komparator dla emicizumabu należy uznać <b>brak profilaktyki krwawień.</b>"</p>	
--	---	--

#### Komentarz analityka Agencji

W opinii analityków Agencji Wnioskodawca nieprawidłowo dokonał wyboru komparatora. „Brak profilaktyki krwawień” nie można uznać za komparator u pacjentów z ciężką hemofilią A, którzy obecnie w ramach Narodowego Programu mają dostęp do profilaktyki krwawień czynnikiem VIII (zalecanej w odnalezionych wytycznych klinicznych). Natomiast dla pacjentów, u których brak jest możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII za komparator należy uznać najlepszą możliwą (jednak nieoptymalną) terapię za pomocą czynnika VIII w postaci m.in.: leczenia profilaktycznego, leczenia epizodycznego i profilaktyki spersonalizowanej.

Eksperti ankietowani przez Agencji również wskazują na zastosowanie koncentratów czynnika VIII u pacjentów, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab, EMI), w postaci roztworu do wstrzykiwań do podania podskórnego, stosowanego w profilaktyce krwawień u dorosłych chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, spełniających kryteria kwalifikacji do przedłożonego programu lekowego.

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

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<p>Profilaktyka epizodów krwawień 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 ChPL Hemlibra szczegółowymi zapisami uzgodnionego Programu lekowego.</p> <p><b>Komentarz 1:</b> 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><b>Komentarz 2:</b> W raporcie nie będą uwzględniane badania, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska np. wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej.</p>	<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>	<p>Szczegółowy opis populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 3.1.2.2. „Oceniane wskazanie” niniejszego Raportu.</p> <p>Formalnie należy wskazać, iż wyszukiwanie w szerszej populacji pacjentów (zgodnie z komentarzem nr 1 Wnioskodawcy), należało by przeprowadzić po wyszukiwaniu dla właściwej (szczegółowej) populacji i stwierdzeniu braku odnalezionych dowodów.</p>
<b>Interwencja</b>	<p><b>Emicizumab</b> stosowany w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia zgodnie z ChPL Hemlibra:</p> <p>Emicizumab podawany jest w ramach wstrzyknięć podskórnych.</p> <p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tyg. (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>	<p>Dawkowanie zgodne z ChPL Hemlibra.</p>
<b>Komparator</b>	<b>Brak profilaktyki krwawień.</b>	Niezgodne z założonymi.	<p>Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.</p>
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d	
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczna częstość krwawień;</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia;</li> <li>• hospitalizacja;</li> <li>• zabiegi chirurgiczne;</li> <li>• zadowolenie z leczenia;</li> <li>• punkty dotyczące podania leku (np. utrudniony dostęp żylny, konieczność częstych wkłuć i ryzyko powikłań z nimi związane);</li> </ul>	<p>Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.</p>	<p>W kryteriach włączenia uwzględniono istotne kliniczne punkty końcowe.</p> <p>Wybrane punkty końcowe są zgodne z uznawanymi przez ekspertów klinicznych istotnymi klinicznymi punktami końcowymi. Eksperti w swoich opiniach dodatkowo wymieniali punkty końcowe częściowo ujęte</p>

Parametr	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz 1:</b> W przypadku badań jednoramiennych lub badań obserwacyjnych porównujących różne kohorty (np. kohorta chorych na hemofilię A z inhibitorem vs kohorta chorych na hemofilię bez inhibitora), wykluczano badania, w których nie przedstawiono <b>zmiany częstości krwawień podczas leczenia emicizumabem względem momentu przed leczeniem emicizumabem</b> w populacji docelowej.</p>		<p>w ramach istotnego klinicznie punktu końcowego dot. rocznej liczby krwawień, różnicując krwawienia na krwawienia samoistne i po urazach wymagające leczenia i krwawienia do stawów w ciągu roku.</p> <p>Powyższy podział krwawień jest także wymieniany w polskich wytycznych PTHiT 2016, gdzie nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich. ostrych epizodów krwotocznych.</p>
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>Badania jednoramienne.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> W przypadku badań obserwacyjnych, nie włączano badań, w których nie przedstawiono wyników dla chorych <math>\geq 18</math>. r.ż. W przypadku badań eksperymentalnych, prowadzonych w ramach programu badawczego dla emicizumabu, dopuszczano włączenie badań, w których nie wyodrębniono wyników dla podgrupy <math>\geq 18</math>. r.ż.</p>	Opracowania poglądowe, opisy przypadków.	Brak uwag.
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).		
	Przeglądy systematyczne.	Przeglądy niesystematyczne.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne opublikowane na stronie ASH, ISTH lub EAHAD od 2021 roku.	Niezgodny z założonymi.	

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

### 4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne<sup>6</sup>:

- HAVEN 3 (6 publikacji: Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, ab. konf. Mahlangu 2023, dokument EMA 2019) – badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III;
- HAVEN 4 (2 publikacje: Pipe 2019, Skinner 2021)<sup>7</sup> – badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, międzynarodowe fazy III (badanie HAVEN 4 zostało uwzględnione w analizie, ponieważ do niniejszego raportu włączono wyniki długookresowe dotyczące jakości życia dla danych zagregowanych z badania HAVEN 3 z wynikami z badania HAVEN 4);
- Escobar 2023 – badanie obserwacyjne, retrospektywne na podstawie danych zebranych z amerykańskiego systemu APCD (ang. all-payer claims database - baza danych wniosków od wszystkich płatników);
- Escobar 2023a – badanie obserwacyjne, retrospektywne na podstawie amerykańskich baz danych IBM MarketScan Research Commercial Calims and Encounters oraz IBM Multi-State Medicaid zawierających roszczenia zdrowotne pacjentów;
- abstrakty konferencyjne dotyczące z rzeczywistej praktyki klinicznej – ab. konf. Wall 2023, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Arcudi 2021.

Dodatkowo do analizy Wnioskodawcy włączono badania wtórne:

- 4 przeglądy systematyczne: CADTH 2021, Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019.

### 4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w ramach AKL Wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w następujących źródłach informacji medycznej (bazy główne): bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Ponadto szukano materiałów konferencyjnych z corocznych kongresów Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH), Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zatrępcy i Hemostazy (ISTH) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Hemofilii i Chorób Pokrewnych (EAHAD), a także doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa leku przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków). Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. Wśród innych źródeł stanowiących uzupełniającą identyfikację danych naukowych nie skorzystano z rejestru badań klinicznych w systemie baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> (źródło to przeszukano na etapie wyszukiwania w bazach dodatkowych), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nie opublikowanych.

Wyszukiwanie w bazach głównych i dodatkowych Wnioskodawca przeprowadził 27.10.2023 r. W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy uwzględniono hasła odnoszące się zarówno do wnioskowanej interwencji, jak i bezpośrednio do metodyki badań, które połączono operatorami logicznymi.

Z uwagi na wcześniejszą ocenę wnioskowanej technologii medycznej przez AOTMiT w populacji dorosłych chorych na hemofilię A w ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewnie Skazy Krwotoczne (OT.422.0.1.2023a), analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne będące aktualizacją wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków w powyższym raporcie. Wyszukiwanie przeprowadzono 06.06.2024 r. w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, w tym zastosowano rozbudowaną strategię wyszukiwania w zakresie wykorzystywanych haseł dotyczących typu badań (badań RCT

<sup>6</sup> niektóre publikacje stanowią źródło danych dla 2 badań (Skinner 2021)

<sup>7</sup> Publikacja Pipe 2019 do badania HAVEN 4 posłużyła jedynie do opisu metodyki badania, w niniejszym raporcie nie uwzględniono wyników z niniejszej publikacji



oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz), dodatkowo ustawiono zakres odcięcia danych obejmujący datę ostatniego wyszukiwania, tj. 02.05.2023 r., w celu odnalezienia danych opublikowanych po tym okresie.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jedną dodatkową pracę spełniających kryteria włączenia do przeglądu:

- Mahlangu J., Jimenez-Yuste V., Ventriglia G., Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies, Res Pract Thromb Haemost. 2024 Feb; 8(2): 102364. Published online 2024 Mar 1. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102364,

dostarczającą długoterminowych zbiorczych wyników z badania HAVEN 3 i HAVEN 4, stanowiącą publikację pełnotekstową do abstraktu konferencyjnego Mahlangu 2023 włączonego do AKL Wnioskodawcy.

#### 4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania pierwotnego HAVEN 3 włączonego do analizy Wnioskodawcy. Szczegółowa charakterystyka pozostałych pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy Wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 13.5. AKL Wnioskodawcy.

**Tabela 15. Charakterystyka pierwotnego badania klinicznego dla wnioskowanej interwencji włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [HAVEN 3]**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>BH30071 - HAVEN 3</b> NCT02847637 <i>Mahlangu 2018, Callaghan 2021, Kempton 2021, Skinner 2021, ab. konf. Mahlangu 2023, EMA 2019</i> <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann- La Roche Ltd I Chugai Pharmaceutical Co. Ltd;</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe (39 ośrodków, 14 państw), otwarte badanie kliniczne III fazy. <b>Cel:</b> ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki profilaktycznego emicizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII). <b>Liczba ramion:</b> 4 (grupa A,B,C,D). <b>Randomizacja:</b> tak, w badaniu zastosowano randomizację centralną z wykorzystaniem permutowanych bloków. Czynnikiem stratyfikującym była liczba krwawień w czasie ostatnich 24 tyg. (&lt;9 lub ≥9). Chorzy stosujący uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane „na żądanie” zostali losowo przypisani do grup A, B i C w stosunku 1:2:2. Chorzy, którzy otrzymywali przed rozpoczęciem badania koncentraty czynnika krzepnięcia VIII podawane w ramach profilaktyki zostali włączeni bez randomizacji do grupy D (chorzy uczestniczyli wcześniej w badaniu nieinterwencyjnym, ponieważ dane dotyczące krwawień i leczenia były zbierane z taką samą szczegółowością, jak w badaniu HAVEN 3*<sup>3</sup>). <b>Zaślepienie:</b> nie <b>Interwencje:</b> <i>Interwencja (do stosowana podskórnego):</i> <u>Grupa A</u> (≥ 24 tyg. badania): EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/ kg m. c./ tydzień. Po ukończeniu, co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień. <u>Grupa B</u> (≥ 24 tygodnie badania): EMI w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/ kg</p>	<p>Pacjenci (w wieku ≥ 12 lat i &gt; 40 kg) z wrodzoną ciężką postacią hemofilii A niepowikłaną inhibitorem (miano inhibitora czynnika VIII &lt;0,6 j.B./ml potwierdzone w ciągu ośmiu tygodni trwania rekrutacji do badania, czas półtrwania czynnika VIII &lt;6 godzin, odzysk czynnika VIII &lt;66%), którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII oraz epizody krwawień w ciągu co najmniej ostatnich 24 tygodni. <b>Dodatkowe kryteria włączenia:</b> • Odpowiednie parametry hematologiczne (płytki krwi ≥100 000/μl, hemoglobina ≥8 g/dl (4,97 mmol/l)); • odpowiednia czynność wątroby (bilirubina całkowita ≤1,5 x górna granica normy, z wyłączeniem zespołu Gilberta, AspAT i AlAT ≤3 x górna granica normy podczas kwalifikacji, brak widocznych objawów ani dowodów laboratoryjnych/radiograficznych marskości wątroby); • odpowiednia czynność nerek (kreatynina w surowicy ≤2,5 x górna granica normy, klirens kreatyniny wg wzoru Cockcrofta-Gaulta ≥30 ml/min); • ≥5 epizodów krwawienia u chorych leczonych epizodycznie w ciągu ostatnich 24 tyg. (brak wymogów co do liczby krwawień, jeśli stosowane było leczenie profilaktyczne); • chęci i możliwość dostosowania się do terminów wizyt, planu leczenia, testów laboratoryjnych i innych procedur badania; • dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcji. <b>Główne kryteria wykluczenia:</b> • wrodzona lub nabyta skaza krwotoczna inna niż hemofilia A;</p>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> • Roczny wskaźnik krwawień (Annualized Bleeding Rate, ABR) - liczba krwawień wymagających leczenia czynnikami, w tym zmniejszenie liczby wszystkich krwawień, krwawień spontanicznych, krwawień w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów. <b>II-rzędowe PK:</b> • Występowanie krwawień - brak krwawień wymagających leczenia czynnikiem VIII. • Ustąpienie krwawień w stawach docelowych - 3 stawy docelowe zdefiniowano jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły ≥3 krwawienia w okresie 24 tygodni; ustąpienie krwawień do stawów docelowych zdefiniowano jako ≤2 spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni; alternatywna definicja obejmowała wyłącznie ≤2 spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni. • Jakość życia - ocena preferencji pacjentów związanych z leczeniem przy użyciu kwestionariusza Haem-A-QoL (Haemophilia</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 3 mg/ kg m. c./2 tygodnie. Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 3 mg/kg m. c./2 tygodnie.</p> <p><b>Grupa D</b> (≥ 24 tygodnie badania): EMI w ramach profilaktyki dawce 3 mg/kg m. c./ tydzień przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/kg m. c./ tydzień. Po ukończeniu co najmniej 24 tygodni terapii z zastosowaniem EMI podawanego w ramach profilaktyki, chorzy mogli kontynuować stosowanie EMI w ramach terapii podtrzymującej w dawce 1,5 mg/kg m. c./tydzień.</p> <p><b>Komparator (uczestnicy, którzy otrzymali epizodyczne leczenie FVIII przed włączeniem do badania i zostali losowo przydzieleni do kontynuacji epizodycznego leczenia FVIII):</b></p> <p><b>Grupa C</b> (co najmniej przez 24 tyg.): Brak profilaktyki.</p> <p>Po zakończeniu 24 tygodni bez profilaktyki (tj. epizodycznego leczenia FVIII) w badaniu, dano im możliwość przejścia na profilaktykę emicizumabem w dawce 3 mg/kg m.c./tydzień przez 4 tygodnie, a następnie leczenie podtrzymujące 3 mg/kg m.c./2 tygodnie.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <p>Koncentrat czynnika VIII mógł być podawany w dawkach wyznaczonych przez badacza w przypadku wystąpienia krwawienia.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana (zakres) czasu trwania okresu, w którym prowadzono ocenę skuteczności wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29,6 (17,3; 49,6) tygodnia w grupie A;</li> <li>• 31,3 (7,3; 50,6) tygodnia w grupie B;</li> <li>• 24,0 (14,4; 25,0) tygodnie w grupie C;</li> <li>• 33,7 (20,1; 48,6) tygodnia w grupie D;</li> <li>• 30,1 (5,0; 45,1) tygodnia w grupie chorych stosujących koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym.</li> </ul> <p>Analiza danych dotyczących skuteczności leczenia emicizumabem dostępna dla maksymalnego okresu do 288 tygodnia obserwacji.</p> <p>Mediana (zakres) czasu trwania okresu, w którym prowadzono ocenę bezpieczeństwa wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29,3 tygodnia w grupie A;</li> <li>• 30,1 tygodnia w grupie B;</li> <li>• 7,1 tygodnia w grupie C;</li> <li>• 33,1 tygodnia w grupie D;</li> </ul> <p>Dane długookresowe dla jakości życia: data odcięcia – 4.10.2018 r. (publikacja Skinner 2021) – dane zbiorcze dla badań HAVEN 3 i HAVEN 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze lub obecne leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej lub jej objawów;</li> <li>• stany, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia lub zakrzepicy,</li> <li>• historia klinicznie istotnej nadwrażliwości związanej z terapią przeciwciałami monoklonalnymi lub składnikami wstrzyknięć emicizumabu,</li> <li>• znane zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) z liczbą klastrów różnicowania (CD) 4 &lt;200 komórek na mikrolitr w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym; kwalifikują się uczestnicy z zakażeniem HIV, którzy mają CD4 &gt;200 i spełniają wszystkie inne kryteria,</li> <li>• stosowanie ogólnoustrojowych immunomodulatorów podczas włączenia do badania lub planowanego stosowania w trakcie badania, z wyjątkiem terapii przeciwretrowirusowej,</li> <li>• stosowanie w przeszłości nielegalnych środków odurzających lub nadużywanie alkoholu w czasie 48 tyg. przed kwalifikacją do badania;</li> <li>• współistniejąca choroba, leczenie lub nieprawidłowości w klinicznych badaniach laboratoryjnych, które mogą zakłócać prowadzenie badania, mogą stwarzać dodatkowe ryzyko lub w opinii badacza wykluczają bezpieczny udział uczestnika w badaniu i jego ukończenie,</li> <li>• planowana operacja (z wyłączeniem drobnych zabiegów) w trakcie badania,</li> <li>• przyjmowanie emicizumabu we wcześniejszym badaniu; badany lek do leczenia lub zmniejszania ryzyka krwawień hemofilowych w ciągu 5 okresów półtrwania od ostatniego podania leku; jednocześnie badany lek niezwiązany z hemofilią, w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji:</b> 152 pacjentów włączonych do badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa A; n = 36,</li> <li>• grupa B; n = 35,</li> <li>• grupa C; n = 18,</li> <li>• grupa D: n = 63.</li> </ul>	<p>Quality of Life Questionnaire for Adults – kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią)**;</p> <p>ocena stanu zdrowia chorych w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L***;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zadowolenie z leczenia;</li> <li>• częstość hospitalizacji;</li> <li>• częstość zabiegów chirurgicznych;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Dane długookresowe skuteczności oraz bezpieczeństwa: data odcięcia – 15.05.2020 r. (publikacja Callaghan 2021) oraz 12.05.2022 r. (ab. konf. Mahlangu 2023). <b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i> (porównanie grupa A vs C oraz B vs C).		

\*do badania HAVEN 3 włączano chorych z badania nieinterwencyjnego, obserwacyjnego, prospektywnego, które umożliwiło bezpośrednie i dokładne porównanie wcześniejszych wyników leczenia po zastosowaniu u chorych na hemofilię A (powikłaną lub niepowikłaną inhibitorem) czynników omijających lub koncentratów czynnika krzepnięcia VIII względem profilaktyki z zastosowaniem EMI w badaniu HAVEN 3; w badaniu nieinterwencyjnym zebrano szczegółowe, rzeczywiste dane dotyczące krwawień i bezpieczeństwa z kohorty chorych na hemofilię A stosujących czynniki omijające lub koncentraty czynnika krzepnięcia VIII, podawane „na żądanie” lub w ramach profilaktyki (zgodnie z lokalną, rutynową praktyką); chorzy z badania nieinterwencyjnego mogli następnie uczestniczyć m.in. w badaniu HAVEN 3 (o ile spełnili kryteria włączenia), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476942?term=NCT02476942> [dostęp: 07.06.2024 r.]

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

\*\*\*w ramach kwestionariusza EQ-5D-5L oceniano stan zdrowia chorych za pomocą wizualnej skali analogowej i za pomocą wskaźnika użyteczności (ang. index utility score). W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L wynik na wizualnej skali analogowej mieści się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. Zmiana dodatnia względem wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia.

Skróty: FVIII – czynnik VIII (ang. factor VIII); m.c. – masa ciała; ABR - roczny wskaźnik krwawień (ang. Annualized Bleeding Rate.; EMI – emicizumab; Haem-A-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults); EQ-5D-5L – Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen (ang. five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire)

W raporcie Wnioskodawcy podkreślono, że nie odnaleziono badań ściśle obejmujących populację wnioskowaną.

W głównym badaniu HAVEN 3 populację badaną stanowili mężczyźni w wieku od 13 do 77 lat (pacjenci  $< 18$  r.ż. stanowili ok. 5% całej populacji włączonej do badania) z rozpoznaniem klinicznym ciężkiej hemofilii A bez inhibitora. Prawie połowa pacjentów (46,7%) z populacji ogólnej miała  $< 9$  krwawień w ciągu 24 tygodni przed włączeniem do badania. Dodatkowo, w badanej populacji u ponad połowy pacjentów (67,1%) wystąpiły krwawienia do stawów głównych (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy). Wśród pacjentów z obecnością krwawień do stawów u większości z nich (72,5%) wystąpiło więcej niż jedno krwawienie. Wśród stosowanych koncentratów czynnika VIII przed rozpoczęciem badania znaczna część pacjentów (86,1%) przyjmowała czynniki o standardowym okresie półtrwania.

Najważniejsze, z perspektywy zgodności z populacją wnioskowaną, dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów względem grup terapeutycznych w badaniu HAVEN 3 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu HAVEN 3**

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

Stosowanie koncentratów czynnika VIII przed rozpoczęciem badania	Standardowy okres półtrwania, n (%)	31 (86,1)	31 (91,2)/N=34**	15 (83,3)	53 (84,1)	130 (86,1)
	Przedłużony okres półtrwania, n (%)	4 (11,1)	2 (5,9)/N=34	2 (11,1)	10 (15,9)	18 (11,9)
	Standardowy i przedłużony okres półtrwania, n (%)	1 (2,8)	1 (2,9)/N=34	1 (5,6)	(0,0)	3 (2,0)

\*stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły  $\geq 3$  krwawienia w okresie 24 tygodni

\*\*w grupie B jeden pacjent podał „Inny” jako zastosowany produkt, dlatego procenty oparte są na 34 uczestnikach w grupie B

#### 4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego HAVEN 3 włączonego do analizy klinicznej za pomocą metody zaproponowanej przez Cochrane Handbook. Badanie HAVEN 3 było badaniem otwartym, dlatego ryzyko związane ze znajomością interwencji określono jako wysokie. Część punktów końcowych w badaniu, w tym subiektywne punkty końcowe (takie jak HRQoL) lub zdarzenia niepożądane, mogła być szczególnie narażona na stronniczość, dlatego ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych określono jako niejasne. W przypadku oceny pozostałych domen ocena ryzyka błędu systematycznego była niska.

W skali Jadad ocenia się opis procesu randomizacji, metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani w trakcie badania. Z uwagi na to, że w badaniu HAVEN 3 nie zastosowano podwójnego zaślepienia próby (badanie otwarte), badanie otrzymało 3 punkty w skali Jadad z 5 punktów możliwych do uzyskania.

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2, na podstawie której dwa opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się bardzo niską jakością (Blair 2019, Rodriguez-Merchan 2019), jedno opracowanie wtórne niską jakością (CADTH 2021) i jedno opracowanie wtórne – umiarkowaną (Reyes 2019). Najczęściej występujące wady krytyczne odnotowane we wszystkich opracowaniach to: brak zaznaczenia, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu. Dodatkowo w opracowaniach Blair 2019 i Rodriguez-Merchan 2019 błędy dotyczyły głównie: braku uzasadnienia wyboru metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji; ekstrakcji danych; braku przedstawienia listy wykluczonych publikacji wraz z powodami ich wykluczenia; braku przedstawienia szczegółowej charakterystyki badań; braku przedstawienia danych na temat źródła finansowania włączonych badań, udokumentowania oceny jakościowej badań włączonych do przeglądu systematycznego, oceny prawdopodobieństwa błędów metodologicznych włączonych badań.

W przypadku badań obserwacyjnych Escobar 2023 i Escobar 2023a uwzględniając skalę NICE oba badania zyskały 7/8 punktów z uwagi na brak informacji, że chorych włączano kolejno.

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

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

Szczegółowa ocena jakości włączonego do analizy badania HAVEN 3 i badań wtórnych znajduje się w AKL Wnioskodawcy odpowiednio w rozdziale 3.6.3. i 15.

#### Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Badanie HAVEN 3 stanowi najlepsze źródło danych dla porównania emicizumabu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem profilaktyki krwawień. Jednocześnie wyniki z badania HAVEN 3 zostały zaprezentowane dla populacji ogólnej z badania. Do badania kwalifikowano młodzież od 12. r.ż. i dorosłych (przy czym chorzy poniżej 18. r.ż. stanowili jedynie 5,6% chorych z grupy C i 11,1% chorych z grupy D więc większość populacji stanowili chorzy dorośli). Ocena EMI vs brak profilaktyki krwawień została przeprowadzona w oparciu o porównanie następujących grup: grupa A (EMI 1,5 mg/kg m. c./tydz.) vs grupa C (brak profilaktyki krwawień) oraz grupa B (EMI 3 mg/kg m. c./2 tyg.) vs grupa C (brak profilaktyki krwawień). Do grupy A oraz B włączono wyłącznie chorych  $\geq 18$ . r.ż., a w grupie C stanowili oni ponad 94% chorych.”

Komentarz analityczny: W fazie randomizowanej badania HAVEN 3 (badanie niezaślepienie) EMI porównano z brakiem leczenia profilaktycznego (grupa C) w szerszej populacji pacjentów (powyżej 12 r.ż.) z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, którzy otrzymywali wcześniej leczenie epizodyczne („na żądanie”). Kryteria włączenia do badania HAVEN 3 nie odnosiły się do kwestii liczby krwawień podczas profilaktyki koncentratem czynnika VIII oraz braku możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII, braku skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki i braku tolerancji na koncentraty czynnika VIII. W opinii analityków Agencji brak danych klinicznych wysokiej jakości dla populacji zdefiniowanej zgodnie z UPL stanowi istotne ograniczenia analiz Wnioskodawcy (należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody). Wskazane powyżej ograniczenia uniemożliwiają określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego (w zakresie skut. i bezp.) we wnioskowanej populacji.

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

Komentarz analityczny: W opinii analityków Agencji wyniki dla emicizumabu w populacji dorosłych chorych na hemofilię A bez inhibitorów z badań obserwacyjnych Escobar 2023, Escobar 2023a nie są w pełni zbieżne z wynikami z badania HAVEN 3. W badaniu Escobar 2023 uzyskano redukcję średniego wskaźnika ABR po zmianie leczenia czynnikami VIII na emicizumab, jednak nie zaobserwowano przy tym istotnych różnic w średnim ABR przed i po zmianie leczenia. W przypadku badania Escobar 2023a wskaźnik ABR wzrósł po zmianie leczenia na emicizumab, jednak nie była to zmiana istotna statystycznie. Biorąc pod uwagę powyższe, w obu badaniach obserwacyjnych nie odnotowano wyższości EMI nad FVIII w odniesieniu do redukcji wskaźnika ABR, co wykazano w głównym badaniu HAVEN 3.

- „Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii emicizumabem są ograniczone.”;
- „Trzy odnalezione badania, tj. ab. konf. Wall 2023, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Arcudi 2021, w których przedstawiono wyniki skuteczności leczenia emicizumabem w populacji dorosłych chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitora dostępne były jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.”

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

- Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak przedstawienia badań porównujących i wykazujących przewagę emicizumabu nad innym dostępnymi i refundowanymi terapiami (najlepsza możliwa do zastosowania profilaktyka za pomocą koncentratów czynnika VIII) w zakresie m.in. wpływu na przeżycie, jakość życia i liczby krwawień (niezależnie od stopnia nasilenia, rodzaju) w populacji definiowanej przez zapisy UPL. Powyższe ograniczenie poparte jest treścią wytycznych klinicznych BSH 2020, w których zwrócono uwagę na brak badań RCT porównujących emicizumab ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII, co stanowi istotną lukę w dostępnych danych. Szczegółową dyskusję dot. uwzględnionych komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
- W badaniu HAVEN 3 długoterminowe dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z publikacji, w których wyniki przedstawiano zbiorczo dla wszystkich grup wyszczególnionych w badaniu (Callaghan 2021 i Mahlangu 2024). W tym dane długookresowe dla jakości życia (publikacja Skinner 2021) również opierają się na analizie danych zbiorczych dla badań HAVEN 3 i HAVEN 4. Wnioskowanie o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii w docelowej populacji określonej wnioskiem refundacyjnym może być zatem ograniczone.
- W przypadku oceny jakości włączonych do AKL Wnioskodawcy badań wtórnych wg skali AMSTAR, dwa opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krytycznie niską jakością, jedno opracowanie wtórne – niską, natomiast jedno opracowanie wtórne – umiarkowaną. Najczęściej występujące wady krytyczne to brak wyraźnego zaznaczenia że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu, brak informacji

o przeprowadzonej niezależnej ekstrakcji danych, ponadto autorzy większości przeglądów nie opisali źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu.

- Wnioski z badań wtórnych, do których włączano badania HAVEN 1-4, STASEY i HOHOEMI dot. profilaktyki emicizumabem w hemofilii A nieodpowiadające w pełni populacji wnioskowanej, należy interpretować z ostrożnością.

#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL Wnioskodawcy badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W przypadku wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne takie jak iloraz szans (ang. odds ratio, OR) i bezwzględne takie jak różnica ryzyka (ang. risk difference, RD). Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (ang. mean difference, MD). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

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

#### Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

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

#### Dodatkowe ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu HAVEN 3 możliwe było zastosowanie leczenia wspomagającego w postaci koncentratów czynnika VIII, które mogły być podawane uczestnikom badania w dawkach wyznaczonych przez badacza w przypadku wystąpienia krwawienia. Nie odnaleziono informacji na temat ilości zużytego czynnika podawanego w ramach leczenia krwawień.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z badania HAVEN 3 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznego emicizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII). Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zawarto odpowiednio w rozdziałach 6.1. i 7.1. AKL Wnioskodawcy. Dodatkowo przedstawiono dane z publikacji Mahlangu 2024 odnalezionej przez analityków Agencji, dot. długoterminowych zbiorczych wyników z badania HAVEN 3, z której wyekstrahowano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji. Z uwagi na to, że publikacja Mahlangu 2024 stanowi publikację pełnotekstową do abstraktu konferencyjnego Mahlangu 2023 włączonego do AKL Wnioskodawcy, w raporcie uwzględniono najnowsze dane z publikacji pełnotekstowej.

W formie tabelarycznej przedstawiono także wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa z opracowań wtórnych włączonych do AKL Wnioskodawcy.

W dodatkowych informacjach przedstawiono wyniki z badań obserwacyjnych i abstraktów konferencyjnych dot. rzeczywistej praktyki klinicznej.

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

##### Wyniki badania HAVEN 3

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

- chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”, stosujący w badaniu HAVEN 3 emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki (**grupa A**) lub w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (**grupa B**) vs **grupa C** (chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie” niestosujący w badaniu HAVEN 3 profilaktyki);
- **grupa D** (chorzy uprzednio otrzymujący koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki, otrzymujący w badaniu HAVEN 3 emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki) – analizy wyników po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki vs wyniki po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego<sup>8</sup>.

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

- 29,6 (17,3; 49,6) tygodnia w grupie A;
- 31,3 (7,3; 50,6) tygodnia w grupie B;
- 24,0 (14,4; 25,0) tygodnie w grupie C;
- 33,7 (20,1; 48,6) tygodnia w grupie D;
- 30,1 (5,0; 45,1) tygodnia w grupie chorych stosujących koncentraty czynnika krzepnięcia VIII w ramach profilaktyki w badaniu nieinterwencyjnym.

#### Roczny wskaźnik krwawień (ABR, ang. annual bleeding rate) i częstość występowania krwawień

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

<sup>8</sup> Wyniki dotyczące oceny skuteczności z badania HAVEN 3 dla grupy D przedstawione wyłącznie po zastosowaniu EMI (tj. bez porównawczych wyników po zastosowaniu czynnika VIII podawanego w ramach profilaktyki w ramach badania nieinterwencyjnego). Wyjątek stanowią dane dla grupy D dotyczące zadowolenia z leczenia, gdyż dane te odnoszą się do oceny względem terapii uprzednio stosowanych przez chorych.

## grupa A vs grupa C

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

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

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); IS - istotność statystyczna; OBS - okres obserwacji; RR - ryzyko względne (ang. relative risk)

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

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

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

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

## grupa B vs grupa C

Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg co tydz. (grupa b) wynosił 1,3 zdarzeń (95% CI: 0,8; 2,3). W grupie chorych



bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2 (95% CI: 22,9; 63,8). Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 97% niższy w grupie B niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,03, 95% CI: 0,02; 0,07; p<0,001).

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Roczny wskaźnik krwawień wśród uczestników, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali wcześniej epizodyczne leczenie czynnikiem VIII grupa B vs grupa C [HAVEN 3]**

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

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

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); IS - istotność statystyczna; OBS - okres obserwacji; RR - ryzyko względne (ang. relative risk)

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

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

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

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

#### grupa D z badania nieinterwencyjnego

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

o 63% niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (RR=0,37; 95% CI: 0,220; 0,626; p=0,002).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Roczny wskaźnik krwawień wśród uczestników, którzy otrzymali wcześniej profilaktykę czynnikiem VIII a następnie emicizumab (grupa D) vs samą profilaktykę z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym [HAVEN 3]**

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

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

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

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); IS - istotność statystyczna; OBS - okres obserwacji; RR - ryzyko względne (ang. relative risk)

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

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

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

dane zbiorcze (grupa A, B, C i D)

Publikacje Callaghan 2021 i Mahlangu 2024 dostarczają długoterminowych zbiorczych wyników dla wszystkich grup chorych włączonych do badania HAVEN 3 (grupa A, B, C, D). W publikacji Callaghan 2021 wyekstrahowano dane do 168 tygodnia obserwacji (data odcięcia danych: 15 maja 2020 r.), natomiast w Mahlangu 2024 wyekstrahowano dane do 264 tygodnia obserwacji (data odcięcia danych to 12 maja 2022 r.).

Średni roczny wskaźnik leczonych krwawień zmniejszył się z 1,8 w tygodniach 1-24 do 1,3 w tygodniach 241-264. Średni ABR pozostałych ocenianych w badaniu krwawień w tygodniach 241-264 wyniósł:

- 0,8 dla krwawień do stawów;
- 0,5 dla krwawień do stawów docelowych oraz krwawień samoistnych;
- 2,0 dla wszystkich krwawień.

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

Odsetek chorych z brakiem krwawień w pierwszych 24. tyg. leczenia wyniósł 63%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami wyniósł 30%. W kolejnych interwałach czasowych obejmujących okres 24. tyg. raportowano zazwyczaj wzrost odsetka chorych z brakiem krwawień (wyjątek stanowią wyniki w 145.-168. tyg. obserwacji). W końcowym okresie pomiaru, tj. 241.-264. tyg., odsetek chorych z brakiem krwawień wyniósł ok. 85%. W przypadku odsetka chorych z 0-3 krwawieniami w kolejnych interwałach czasowych raportowano zazwyczaj spadek odsetka chorych z 0-3 krwawieniami, wyjątek stanowią wyniki z ostatniego dostępnego okresu pomiaru, tj. 145.-168. tyg. obserwacji, gdzie odsetek chorych z 0-3 krwawieniami wyniósł ok. 21%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Roczny wskaźnik krwawień oraz częstość występowania krwawień, zbiorcze dane długoterminowe (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Grupa A, B, C i D	
			Wskaźnik (95% CI) Częstość krwawień n (%)*	N
HAVEN 3 (Callaghan 2021)	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	1-24 tyg.	1,8 (b/d)	148
	0-3 krwawienia		45 (30,4)	
	Brak krwawień		93 (62,8)	
	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	25-48. tyg.	0,9 (b/d)	144
	0-3 krwawienia		35 (24,3)	
	Brak krwawień		105 (72,9)	
	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	49.-72. tyg.	1 (b/d)	140
	0-3 krwawienia		32 (22,9)	
	Brak krwawień		104 (74,3)	
	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	73-96 tyg.	0,9 (b/d)	131
	0-3 krwawienia		25 (19,1)	
	Brak krwawień		104 (79,4)	
	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	97.-120. tyg.	0,7 (b/d)	104
	0-3 krwawienia		19 (18,3)	
	Brak krwawień		83 (79,8)	
Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	121.-144. tyg.	0,7 (b/d)	89	
0-3 krwawienia		14 (15,7)		
Brak krwawień		73 (82)		
Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII	145.-168. tyg.	0,8 (b/d)	48	
0-3 krwawienia		10 (20,8)		
Brak krwawień		38 (79,8)		
HAVEN 3 (Mahlangu 2024)	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII ogółem	241.-264. tyg.	1,3 (0,07; 6,08)	151
	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII dla leczonych krwawień do stawów		0,8 (0,01; 5,28)	151
	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII dla leczonych krwawień do stawów docelowych		0,5 (0,00; 4,66)	151
	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII dla leczonych krwawień samoistnych		0,5 (0,00; 4,68)	151
	Średni roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII dla wszystkich krwawień		2,0 (0,24; 7,19)	151
	Brak krwawień		49 (84,5)	58

\*liczba chorych obliczona na podstawie %

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); OBS - okres obserwacji

#### Ustąpienie krwawień w stawach docelowych

dane zbiorcze (grupa A, B, C i D)

W badaniu HAVEN 3 stawy docelowe zdefiniowano jako stawy główne (np. biodrowy, łokciowy, nadgarstkowy, barkowy, kolanowy, skokowy), do którego wystąpiły  $\geq 3$  krwawienia w okresie 24 tygodni. Ustąpienie krwawień do stawów docelowych definiowano jako  $\leq 2$  spontaniczne lub urazowe krwawienia w okresie 52 tygodni (D1), alternatywna definicja obejmowała wyłącznie  $\leq 2$  spontaniczne krwawienia w okresie 52 tygodni (D2).

Podczas leczenia emicizumabem stawy docelowe obserwowano u 3 z 71 uczestników (4%) w grupach A i B oraz u 2 z 63 (3%) w grupie D.

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Ustąpienie krwawień w stawach docelowych, zbiorcze dane długoterminowe (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]**

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

\*całkowita liczba stawów docelowych podlegających ocenie wśród uczestników badania  
Skróty: OBS - okres obserwacji

#### Jakość życia wg kwestionariusza Haem-A-QoL

##### grupa A vs grupa C

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

\*obliczono na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); Haem-A-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults); IS - istotność statystyczna; OBS - okres obserwacji

Zmianę wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną. Poprawę tj. obniżenie ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego częściej odnotowywano w grupie A niż w grupie niestosującej profilaktyki. Różnice między grupami były jednak nieistotne statystycznie.

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

##### grupa B vs grupa C

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

8,56 i 15,97 punktów i różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno dla wyniku ogólnego jak i wyniku dla domeny dotyczącej zdrowia fizycznego.

**Tabela 23. Wyniki oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem-A-QoL w 25. tygodniu (grupa B vs C) [HAVEN 3]**

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

\*obliczono na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

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

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); Haem-A-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults); IS - istotność statystyczna; OBS - okres obserwacji

Zmianę wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego o co najmniej 10 punktów i zmianę wyniku ogólnego o co najmniej 7 punktów uznaje się za klinicznie istotną. Poprawę tj. obniżenie ogólnego wyniku kwestionariusza Haem-A-QoL i wyniku dla domeny zdrowia fizycznego częściej odnotowywano w grupie A niż w grupie niestosującej profilaktyki. Różnice między grupami były jednak nieistotne statystycznie.

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

#### Dane zbiorcze (HAVEN 3-4)

Publikacja Skinner 2021 dostarcza zbiorczych wyników dotyczących jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL u dorosłych chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII), którzy zostali włączeni do badań fazy 3 HAVEN 3 i HAVEN 4. Dane do oceny jakości życia odcięto 4.10.2018 r. (badanie HAVEN 3) oraz 11.10.2018 r. (badanie HAVEN 4).

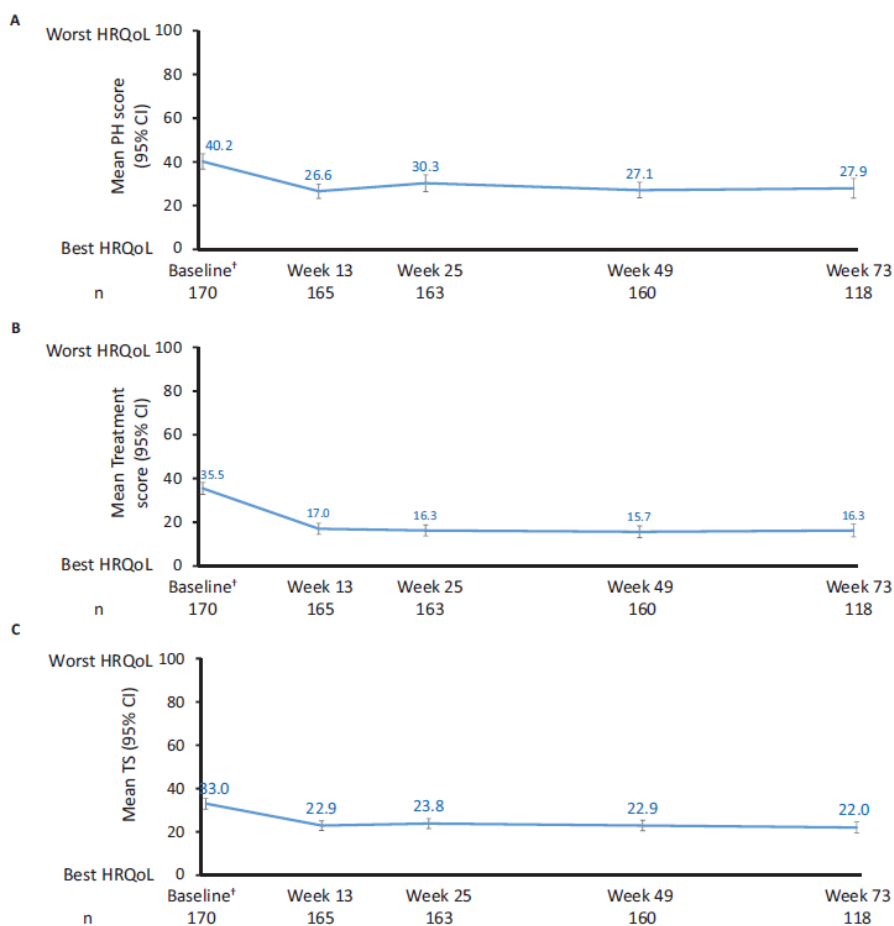
Z dostępnych zbiorczych danych (HAVEN 3, HAVEN 4) Średni wynik całkowity oraz wyniki w domenie zdrowia psychicznego i oceny leczenia wg kwestionariusza Haem-A-QoL uległ poprawie do 13. tygodnia. Poprawa utrzymała się przez cały okres obserwacji aż do 73 tyg. Średnia zmiana (poprawa) wyniku w domenie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

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 24. Średnia zmiana wyniku wg Haem-A-QoL na podstawie zbiorczej analizy z badań HAVEN 3-4 [Skinner 2021]**

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

Skróty: Haem-A-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults); OBS - okres obserwacji



**Rysunek 1. Średni wynik kwestionariusza Haem-A-QoL między rozpoczęciem badania a 73 tyg. obserwacji w domenie zdrowia psychicznego (A), domenie oceniającej leczenie (B), domenie wyniku całkowitego (C) [Skinner 2021]**

Poprawa w wynikach zdrowia psychicznego była również obserwowana w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaju wcześniejszego leczenia, schemat dawkowania EMI, częstość krwawień, ABR, AJBR i liczbę stawów docelowych na początku badania. Szczegółowe wyniki dotyczące istotnej klinicznie poprawy oceny jakości życia w ramach kwestionariusza Haem A-QoL w 25. tyg. załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.4.4., tabela 18.

#### Jakość życia wg EQ-5D-5L

##### grupa A vs grupa C

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

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

##### grupa B vs grupa C

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

Obserwowana różnica w skorygowanych wartościach średnich (wynosząca: -9,15) dla wyniku przedstawionego za pomocą wizualnej skali analogowej dla grupy stosującej EMI w ramach profilaktyki względem grupy niestosującej profilaktyki również była istotna statystycznie (na korzyść grup otrzymujących EMI).

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

#### Zadowolenie z leczenia

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

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

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

**Tabela 25. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w ankiecie EmiPref [HAVEN 3]**

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

<sup>^</sup>w wszystkich przedstawionych grupach chorzy w badaniu stosowali EMI, dlatego też odstąpiono od wykonywania obliczeń statystycznych

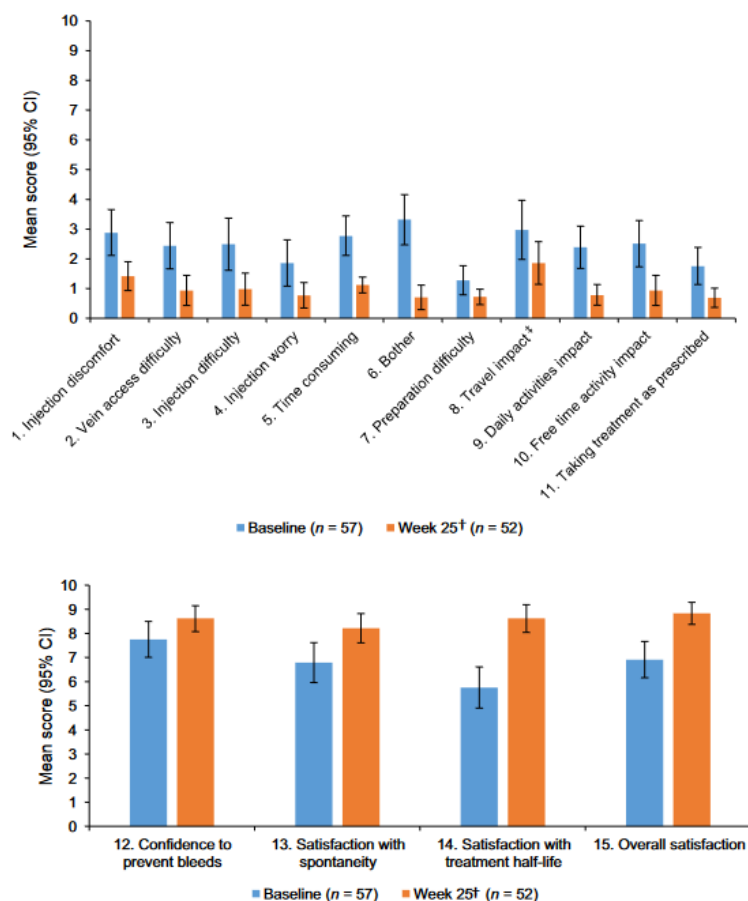
\*chorzy, którzy udzielili odpowiedzi w ankiecie

Skróty: EMI – emicizumab; OBS - okres obserwacji

#### Zadowolenie z leczenia wg kwestionariusza SQ-ISHI

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

Sześćdziesięciu trzech uczestników HAVEN 3 wypełniło kwestionariusz i oceniło swoje zadowolenie w skali od 0 („w ogóle nie jestem zadowolony”) do 10 („bardzo zadowolony”). Średnia „ogólna satysfakcja” z wcześniejszej profilaktyki FVIII na początku badania wynosiła 6,9 (95% CI: 6,2; 7,7) i wzrosła do 8,8 (95% CI: 8,4; 9,3) w czasie obserwacji (21/25 tydzień leczenia emicizumabem). Największą poprawę zaobserwowano w zakresie zadowolenia z okresu półtrwania leczenia (średni wynik na początku leczenia: 5,8 [95% CI: 4,9 do 6,6] w porównaniu z 8,6 [95% CI: 8,0 do 9,2] w okresie obserwacji). Chorzy po rozpoczęciu leczenia emicizumabem (wyniki zbierano dla 21. lub 25. tyg.) zgłaszali mniejsze trudności związane z leczeniem, mniejszy wpływ leczenia na oceniane aspekty życia oraz wyższą satysfakcję z leczenia.



**Rysunek 2.** Średnie wyniki wszystkich domen w SQ-ISHI na początku badania i po zakończeniu leczenia dla elementów związanych z wpływem leczenia (A), gdzie wyższe wyniki wskazują na większy wpływ i pewnością/satysfakcją z leczenia (B) gdzie wyższe wyniki wskazują na większą pewność/satysfakcję. [Kempton 2021]

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

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

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

### Hospitalizacja

#### grupa A vs grupa C

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

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby dni hospitalizacji załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.6., tabela 26.



## grupa B vs grupa C

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

Szczegółowe wyniki dotyczące średniej liczby dni hospitalizacji załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.6., tabela 27.

Zabiegi chirurgiczne

## grupa A vs grupa C

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

Szczegółowe wyniki dotyczące częstości wykonywanych zabiegów chirurgicznych załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.7., tabela 28.

## grupa B vs grupa C

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

Szczegółowe wyniki dotyczące częstości wykonywanych zabiegów chirurgicznych załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.1.7., tabela 29.

**4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne****Wyniki badania HAVEN 3**

W niniejszym rozdziale przedstawiono główne punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa EMI analizowane w badaniu HAVEN 3.

Wnioskodawca przedstawił wyniki dot. bezpieczeństwa z publikacji Mahlangu 2018 jedynie w celach poglądowych. Odstąpiono od wykonywania obliczeń statystycznych, ponieważ we wszystkich zaprezentowanych grupach chorzy stosowali profilaktykę EMI

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

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

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

Zgony

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

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

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

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

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

## grupa A vs grupa C

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w dokumencie EMA 2019 ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych, ale różnice między grupami A vs C nie były istotne statystycznie OR=0,49 (95% CI: 0,03; 8,24), RD=-0,03 (95% CI: -0,15; 0,09).

## grupa B vs grupa C

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w dokumencie EMA 2019 ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych, ale różnice między grupami B vs C nie były istotne statystycznie OR=1,59 (95% CI: 0,15; 16,52), RD=0,03 (95% CI: -0,11; 0,17).

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Najczęstszym zdarzeniem niepożądany była reakcja w miejscu wstrzyknięcia, które odnotowano u 25% chorych stosujących EMI w grupie A, 20% chorych w grupie B, około 13% chorych w grupie C i około 32% chorych stosujących EMI w grupie D.

Nie odnotowano przypadków mikroangiopatii zakrzepowej ani zdarzeń zakrzepowych.

**Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosownym leczeniem (w tym ciężkich) u chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	EMI podawany w ramach profilaktyki							
			grupa A		grupa B		grupa C <sup>^</sup>		grupa D	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (w tym ciężkie)*</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem^^	1 (2,8)		3 (8,6)		1 (5,6)		8 (12,7)	
HAVEN 3 (EMA 2019)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zdarzenia niepożądane ogółem**	143		145		19		236	
		Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		1 (2,9)***		0 (0,0)		0 (0,0)	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
HAVEN 3 (Mahlangu 2018)	Data odcięcia danych: 15 września 2017 roku	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (11,1)	36	4 (11,4)	35	0 (0,0)	16	8 (12,7)	63
		Zapalenie nosogardzieli	2 (5,6)		6 (17,1)		0 (0,0)		10 (15,9)	
		Grypa	1 (2,8)		3 (8,6)		0 (0,0)		5 (7,9)	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
		Mikroangiopatia zakrzepowa	0 (0,0)	36	0 (0,0)	35	0 (0,0)	16	0 (0,0)	63

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

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

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

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

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

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

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

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

Skróty: EMI – emicizumab; OBS – okres obserwacji

### Powstanie nowych inhibitorów

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

Szczegółowe wyniki dotyczące częstości powstania nowych inhibitorów czynnika FVIII u chorych stosujących emicizumab załączono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.1.1.3., tabela 40.

dane zbiorcze (grupa A, B, C i D)

Publikacja Mahlangu 2024 dostarcza długoterminowych zbiorczych wyników dot. bezpieczeństwa dla wszystkich grup chorych włączonych do badania HAVEN 3 (grupa A, B, C, D) do 264 tygodnia obserwacji (data odcięcia danych to 12 maja 2022 r.).

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u ok. 23% chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszano u ok. 38% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 98,0% chorych. Do 264 tyg. obserwacji nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosownym leczeniem (w tym ciężkich), zbiorcze dane długoterminowe (grupa A, B, C, D) [HAVEN 3]**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMI	
			n (%)	N
<b>Profil bezpieczeństwa ogółem</b>				
HAVEN 3 (Mahlangu 2024)	Zdarzenia niepożądane ogółem	241-264 tyg.	148 (98,0)	151
	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		35 (23,2)	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu		0 (0,0)	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania się z leczenia		1 (0,7)	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji/przerwania dawki		2 (1,3)	
	Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia		38 (25,2)	
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		57 (37,7)	
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia		47 (31,1)	
	Ogólnoustrojowa nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna		0 (0,0)	
	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem		2 (1,3)*	
	Mikroangiopatia zakrzepowa		0 (0,0)	

\*u 1 uczestnika późniejsza ocena lekarska nie wykazała żadnych objawów zakrzepicy

Skróty: EMI – emicizumab; OBS - okres obserwacji

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

Tabela 28. Charakterystyka i wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki i wnioski końcowe
CADTH 2021	Ocena korzyści oraz ryzyka związanego ze stosowaniem wstrzyknięć emicizumabu u chorych z hemofilią A bez inhibitora, jako rutynowej profilaktyki krwawień oraz zmniejszenia ich ilości.	<p>Do przeglądu włączono 2 badania HAVEN 3 i HAVEN 4.</p> <p>Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy metaanaliz sieciowych (NMA) otrzymane przez sponsora porównujący EMI z innymi metodami leczenia (badania HAVEN 3, A-LONG, LEOPOLD2, SPINART oraz Valentino 2012).</p> <p>Na podstawie włączonych badań dla <u>EMI stwierdzono poprawę w zakresie oceny krwawień (zmniejszenie częstości występowania krwawień) u chorych względem braku profilaktyki krwawień</u>. Wyniki z badania HAVEN 4 były spójnie z wynikami z badania HAVEN 3 dla grupy stosującej EMI. Autorzy wskazali, że ocena jakości życia u chorych była niemożliwa do przeprowadzenia. Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stwierdzono reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie raportowano żadnego zgonu u chorych.</p> <p>Dodatkowo przedstawiona analiza NMA wskazuje <u>na prawdopodobnie wyższą skuteczność EMI względem czynników FVIII w redukcji liczby krwawień u chorych z ciężką hemofilią bez inhibitora</u>. Wyniki są zgodne z wynikami dla chorych z badania HAVEN 3, u których wcześniejsze leczenie prowadzono z wykorzystaniem czynnika FVIII. Niemniej z uwagi na ograniczenia metodologiczne, wnioski nie są pewne.</p>
Blair 2019	Celem przeglądu systematycznego jest omówienie danych farmakologicznych, dotyczących skuteczności i tolerancji stosowania emicizumabu u chorych z hemofilią A z lub bez inhibitorów czynnika VIII.	<p>Skuteczność EMI podawanego podskórnie w profilaktyce krwawień oceniano w kilku otwartych, wielośrodkowych badaniach III fazy, w których udział wzięli dorośli mężczyźni i młodzież: HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4, STASEY lub dzieci: HAVEN 2, HOHOEMI, z hemofilią A z lub bez inhibitorów czynnika VIII.</p> <p><u>Profilaktyka EMI istotnie zmniejszała roczny wskaźnik krwawień w okresie ≥24 tygodni w porównaniu z brakiem profilaktyki u dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z hemofilią A bez inhibitorów FVIII</u>. Wyniki były zasadniczo spójne we wszystkich podgrupach, niezależnie od wieku, rasy, częstości krwawień w czasie 24 tygodni przed włączeniem do badania i obecności docelowych stawów.</p> <p>Analiza zbiorcza czterech badań: HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, HAVEN 4 <u>wykazała ogólnie dobrą tolerancję EMI stosowanego w profilaktyce epizodów krwawień u chorych z hemofilią A, niezależnie od obecności lub braku inhibitorów</u>.</p>
Reyes 2019	Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności profilaktyki emicizumabem z profilaktyką czynnikiem VIII u chorych z hemofilią A bez inhibitorów przy użyciu dwóch podejść: NMA i dodatkowych analiz podgrup z badania HAVEN 3.	<p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 94 badania z populacją pacjentów chorych na hemofilię A bez inhibitorów. Spośród nich 3 badania czynnika VIII (w ramach profilaktyki i na żądanie) (A-LONG, LEOPOLD 2, SPINART) kwalifikowały się do włączenia do podstawowej metaanalizy sieciowej, z wyjątkiem badania HAVEN 3, które oceniało profilaktykę czynnikiem VIII i profilaktykę emicizumabem. W ramach metaanalizy sieciowej analizowano randomizowane grupy terapeutyczne z badania HAVEN 3, jednakże dane z okresu bez interwencji nie zostały uwzględnione. Finalnie do podstawowej metaanalizy sieciowej włączono cztery badania.</p> <p>Wyniki podstawowej analizy sugerują, że <u>emicizumab stosowany w ramach profilaktyki raz w tygodniu jest skuteczniejszy niż leczenie na żądanie (wynik zgodny i odzwierciedlający dane z badania HAVEN 3)</u>. <u>Emicizumab stosowany cotygodniowo w ramach profilaktyki był również skuteczniejszy niż profilaktyka czynnikiem VIII zgodnie z wynikiem zmniejszenia częstości krwawień</u>. Jednakowe ustalenia dotyczyły emicizumabu stosowanego raz na 2 tygodnie. Heterogeniczność dla porównania profilaktyki czynnikiem VIII vs podanie czynnika VIII na żądanie była wysoka (<math>I^2=98\%</math> i <math>I^2=97\%</math> dla analizy podstawowej i odpowiednio rozszerzonej analizy).</p> <p>Analizę wrażliwości przeprowadzono dla 3 scenariuszy. Pierwszy scenariusz (SA1) obejmował te same badania włączone do analizy podstawowej, gdzie założono stały efekt leczenia. W scenariuszu drugim analizy wrażliwości (SA2) analizowano 3 badania (HAVEN 3, A-LONG, SPINART), w których to zdarzenia krwawienia zostały określone jako leczone. Do scenariusza trzeciego (SA3) włączono 5 badań, w tym badania uwzględnione w analizie podstawowej oraz badanie Valentino i in. 2012. W każdym z przeprowadzonych scenariuszy analizy wrażliwości wykazano mniejszą częstość krwawień przy stosowaniu emicizumabu, zarówno przy cotygodniowym podaniu, jak i w odstępie 2 tygodni w porównaniu do leczenia na żądanie czynnikiem VIII. Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały również, że emicizumab podawany co 2 tygodnie zmniejsza częstość leczonych krwawień w porównaniu z alternatywną profilaktyką czynnikiem VIII. Podobne wyniki uzyskał emicizumab stosowany raz w tygodniu. Scenariusz 3 analizy przeżycia (SA3) wykazał zmniejszenie częstości krwawień z prawdopodobieństwem 97,3%. Szacunki punktowe były porównywalne wśród wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości i dopasowane do analizy podstawowej. W przeprowadzonej analizie wrażliwości występowała</p>

	<p>znacząca niejednorodność w porównaniach parami między profilaktyką czynnikiem VIII, a leczeniem czynnikiem VIII na żądanie (SA3 - I2=97%).</p> <p>W kwestii analizy podgrup z badania HAVEN 3 pacjenci w grupie opartej na wytycznych WFH mieli niższy odsetek leczonych krwawień podczas otrzymywania profilaktyki emicizumabem w porównaniu z profilaktyką czynnikiem VIII. Podobne wyniki zaobserwowano w grupie europejskiej.</p> <p><u>Ponadto emicizumab stosowany w ramach profilaktyki (niezależnie od schematu stosowania) osiągnął najwyższe wartości SUCRA, co oznacza, że miał największe prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca w sieci pod względem skuteczności.</u></p> <p>Połączenie wyników metaanalizy sieciowej badań, w których zgłaszano roczne leczone krwawienia, z wynikami analiz podgrup z grupy obserwacyjnej HAVEN 3 dostarcza ważnych dowodów potwierdzających <u>niższe częstości krwawień w przypadku profilaktyki emicizumabem niż w przypadku profilaktyki czynnikiem VIII u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów.</u></p>			
<b>Wyniki (tabele krzyżowe wskaźników częstości dla wszystkich leczonych krwawień)</b>				
Interwencja	<b>RR [95% CI] (wiersz vs kolumna)</b>			
	<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>
<b>Analiza podstawowa</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	10,01 (6,20; 16,31)	28,30 (11,93; 68,31)	31,85 (13,11; 81,01)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,10 (0,06; 0,16)	bd	2,80 (1,06; 7,64)	3,19 (1,19; 9,21)
<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,01; 0,08)	0,36 (0,13; 0,95)	bd	1,13 (0,46; 2,84)
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,01; 0,08)	0,31 (0,11; 0,84)	0,88 (0,35; 2,18)	bd
<b>Analiza wrażliwości (SA1)</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	12,73 (11,70; 13,80)	27,70 (20,16; 38,80)	32,32 (22,98; 46,43)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,08 (0,07; 0,09)	bd	2,18 (1,58; 3,11)	2,54 (1,79; 3,66)
<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,03; 0,05)	0,46 (0,32; 0,63)	bd	1,17 (0,73; 1,84)
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,02; 0,04)	0,39 (0,27; 0,56)	0,86 (0,54; 1,37)	bd
<b>Analiza wrażliwości (SA2)</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	9,18 (4,91; 17,33)	28,17 (11,18; 67,72)	32,41 (13,51; 81,81)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,11 (0,06; 0,20)	bd	3,04 (1,05; 9,24)	3,52 (1,22; 10,93)
<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,01; 0,09)	0,33 (0,11; 0,96)	bd	1,17 (0,46; 3,07)
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,01; 0,07)	0,28 (0,09; 0,82)	0,85 (0,33; 2,19)	bd
<b>Analiza wrażliwości (SA3)</b>				
<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	bd	11,10 (7,30; 16,92)	28,33 (11,16; 71,10)	31,74 (12,67; 79,70)
<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	0,09 (0,06; 0,14)	bd	2,52 (0,91; 6,73)	2,85 (1,04; 7,47)

	<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	0,04 (0,01; 0,09)	0,40 (0,15; 1,10)	bd	1,12 (0,47; 3,07)
	<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	0,03 (0,01; 0,08)	0,35 (0,13; 0,96)	0,89 (0,33; 2,15)	bd
	<b>Wartość SUCRA dla interwencji (analiza podstawowa i analizy wrażliwości)</b>				
	<b>Interwencja</b>	<b>SUCRA, %</b>			
		<b>Analiza podstawowa</b>	<b>SA1</b>	<b>SA2</b>	<b>SA3</b>
	<b>Czynnik VIII na żądanie</b>	0,0	0,0	0,0	0,0
	<b>Profilaktyka czynnikiem VIII</b>	34,5	33,3	34,3	35,3
	<b>Emicizumab (raz w tyg.)</b>	79,1	75,2	78,4	79,1
<b>Emicizumab (raz na 2 tyg.)</b>	86,4	91,5	87,2	85,6	
<b>Rodriguez-Merchan 2019</b>	Celem przeglądu systematycznego był przegląd rozwoju i potencjalnej roli emicizumabu w leczeniu chorych z hemofilią A z inhibitorami i bez nich.	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 37 badań, w tym HAVEN 3 i HAVEN 4.</p> <p>Wykazano, że podskórne wstrzykiwanie EMI raz w tygodniu w trzech dawkach jest skuteczne jako profilaktyka zapobiegająca krwawieniom u większości chorych z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII. <u>Podobnie zapobieganie krwawieniom obserwowano również u ponad 2/3 chorych bez inhibitorów czynnika VIII.</u> U 2 chorych rozwinęły się zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, a u 3 chorych mikroangiopatia zakrzepowa. Te powikłania zakrzepowe występowały w połączeniu z czynnikami omijającymi FVIII. Należy podkreślić, że producent zaleca nie łączenie emicizumabu z czynnikami omijającymi. U chorych, którzy nie stosowali ww. leków łącznie nie obserwowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. <u>Mediana rocznego wskaźnika krwawień leczonych uległa redukcji po zastosowaniu EMI zarówno u chorych z i bez inhibitora FVIII.</u></p> <p>Główną zaletą EMI jest podskórne podawanie i skuteczność niezależnie od obecności inhibitorów.</p>			

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej

##### Escobar 2023

Cel: W badaniu obserwacyjnym retrospektywnie porównano roczny wskaźnik wszystkich krwawień (ABR) u osób chorych na hemofilię A (PwHA) bez inhibitorów w czasie stosowania czynników FVIII oraz po zmianie leczenia czynnikami FVIII na emicizumab.

Metodyka: Przeprowadzono w warunkach rzeczywistych badanie porównawcze wpływu przejścia z profilaktyki FVIII na emicizumab u mężczyzn z PwHA bez inhibitorów, wykorzystując zbiór danych z systemu APCD, który zbiera dane z ok. 80% systemów opieki zdrowotnej w USA.

Wyniki: Do badania włączono 131 pacjentów, u których wystąpiło łącznie odpowiednio 82 i 45 krwawień w okresie przed i po zmianie leczenia. Średni okres obserwacji przed zmianą wyniósł 978,37 dni, podczas gdy średni okres obserwacji po zmianie wyniósł 522,26 dni. W badaniu uzyskano redukcję średniego wskaźnika ABR po zmianie leczenia na emicizumab, jednak nie wykazano istotnych różnic w średnim ABR przed i po zmianie leczenia (odpowiednio 0,25 vs 0,20;  $P = 0,4456$ ). Wyniki dla podgrup dorosłych chorych wykazywały podobną tendencję, ABR w grupie 18.-26. r.ż. odpowiednio 0,35 vs 0,28;  $P = 0,7320$  i ABR w grupie >26. r.ż. odpowiednio 0,21 vs 0,17;  $P = 0,6927$ . Nie zaobserwowano także istotnych różnic w średnim ABR dot. krwawień spontanicznych, krwawień spontanicznych do stawów, krwawień urazowych i krwawień urazowych do stawów przed i po zmianie leku.

Wnioski autorów: Wyniki tego badania nie wykazują istotnego zmniejszenia ABR, co sugeruje, że przejście z FVIII na emicizumab może nie zapewnić dodatkowych korzyści PwHA objętym opieką profilaktyczną.

##### Escobar 2023a

Cel: W badaniu obserwacyjnym, retrospektywnym przedstawiono wyniki w czasie stosowania czynników FVIII oraz po zmianie leczenia czynnikami FVIII na emicizumab.

Metodyka: Badanie oceniające wpływ zmiany leczenia profilaktycznego z czynnika VIII na emicizumab u pacjentów z hemofilią A (PwHA) bez inhibitora. Wyniki pozyskano z baz IBM MarketScan Research Commercial Claims and Encounters oraz bazy IBM Multi-State Medicaid w USA.

Wyniki: Do badania włączono 101 mężczyzn z PwHA bez inhibitora w wieku od 3 do 63 lat, którzy przeszli z profilaktyki FVIII na profilaktykę emicizumabem w 2018 lub 2019 r. Średni okres obserwacji u chorych wyniósł 0,87 roku. Wskaźnik ABR wzrósł z 0,52 do 0,62 po zmianie leczenia, jednak nie była to zmiana istotna statystycznie ( $p = 0,83$ ). Wyniki dla podgrupy dorosłych (>18. r.ż.) h wykazywały podobną tendencję, ABR wzrósł z 0,53 do 0,82 (brak danych dot. wartości  $p$ ). Późniejsze prawdopodobieństwo wzrostu średniego ABR po zmianie wyniosło 75,54%.

Wnioski autorów: Nie odnaleziono dowodów na poprawę ABR po zmianie profilaktyki z substytucją FVIII na emicizumab.

##### ab. konf. Wall 2023

Cel: Zaprezentowano wyniki badania obserwacyjnego z udziałem chorych leczonych emicizumabem od 01.08.2019 r. do 30.09.2021 r. w ramach praktyki klinicznej w UK.

Metodyka: Przeprowadzono badanie u chorych z ciężką hemofilią A (psHA) bez inhibitorów, którzy zmienili profilaktykę FVIII na emicizumab. Przeprowadzono porównanie rocznego wskaźnika krwawienia (ABR) i wskaźnika krwawienia do stawów (AJBR) z wcześniejszą profilaktyką FVIII.

Wyniki: Emicizumab został przepisany 673 psHA bez inhibitora. Analiza dla 144 chorych zgłaszających krwawienia wykazała, że u 73% (105/144) chorych obserwowano redukcję krwawień, a zmiana była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ). Dodatkowo przedstawiono porównanie kohorty, która zmieniła leczenie na EMI oraz kohorty która nie zmieniła leczenie na EMI. Analizę przeprowadzono wśród chorych z aktywnymi krwawieniami do stawów docelowych wg kryteriów ISTH. Mediana okresu obserwacji dla chorych z krwawienia do stawów wyniosła 21 mies. W tym czasie w kohorcie, która zmieniła leczenie na EMI u ok. 74% chorych obserwowano redukcję liczby stawów docelowych, a jedynie u ok. 6% chorych zwiększenie liczby stawów docelowych. Z kolei w kohorcie, która nie zmieniła leczenia na EMI u ok. 42% chorych raportowano redukcję



liczby stawów docelowych, a u 33% wzrost liczby stawów docelowych. Różnica między kohortami była istotna statystycznie ( $p=0,004$ ).

Wnioski autorów: Zmiana na emicizumab spowodowała znaczącą poprawę kontroli krwawienia we wszystkich grupach wiekowych.

#### **ab. konf. Hay 2022**

Cel: Zaprezentowano wyniki badania obserwacyjnego z udziałem chorych leczonych emicizumabem od 01.08.2019 r. do 31.03.2022 r. w ramach praktyki klinicznej w UK.

Metodyka: Przeprowadzono badanie u chorych z ciężką hemofilią A (psHA) bez inhibitorów, którzy zmienili profilaktykę FVIII na emicizumab. Przeprowadzono porównanie rocznego wskaźnika krwawienia (ABR) i wskaźnika krwawienia do stawów (AJBR) i krwawień spontanicznych (ASBR) z wcześniejszą profilaktyką FVIII.

Wyniki: Po zmianie leczenia na emicizumab odsetek chorych z brakiem krwawień wymagających leczenia wzrósł z 30% do 68% u chorych w wieku  $\geq 18$  r.ż. Zmiana była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ). Mediana rocznego wskaźnika krwawień (ABR) oraz rocznego wskaźnika krwawień do stawów (AJBR) po leczeniu EMI uległa istotnej statystycznie redukcji, odpowiednio: z wartości 6,6 (5,4; 8,1) do 0,8 (0,6; 1,1); z wartości 2,7 (0,5; 7,3) do 0,0 (0,0; 0,9). Dodatkowo przedstawiono porównanie kohorty chorych, którzy nie zmienili leczenia na EMI oraz którzy zmienili leczenie na EMI. Porównawczą ocenę ww. kohort przeprowadzono wśród chorych z aktywnymi krwawieniami do stawów docelowych wg kryteriów ISTH. Chorzy, którzy nie zmienili leczenia, wykazywali zwiększenie liczby stawów docelowych w porównaniu z chorymi, którzy zmienili leczenie na EMI (liczba chorych, u których nastąpiło zwiększenie liczby stawów docelowych wyniosła kolejno 34% vs 7%;  $p=0,02$ ). Chorzy, którzy zmienili leczenie na EMI, wykazali wyższą redukcję liczby stawów docelowych w porównaniu z osobami, które nie zmieniły leczenia (liczba chorych, u których wystąpiła redukcja liczby stawów docelowych wyniosła odpowiednio 67% vs 41%;  $p=0,02$ ).

Wnioski autorów: Zmiana na emicizumab wiązała się ze znaczną poprawą kontroli krwawienia we wszystkich grupach wiekowych psHA bez inhibitorów. Większość psHA nie miała spontanicznych krwawień po zmianie. U Tych, u których krwawienie nadal występowało, zaobserwowano znaczną redukcję ABR, AJBR i ASBR.

#### **ab. konf. Arcudi 2021**

Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności profilaktyki emicizumabem w pojedynczej kohorcie pacjentów z ciężką hemofilią A, z inhibitorami i bez nich.

Metodyka: Przeprowadzono badanie obserwacyjne prospektywne obejmujące pacjentów dotkniętych hemofilią A, z inhibitorami i bez nich, którzy przeszli na profilaktykę emicizumabem w okresie po wprowadzeniu leku na rynek. Przed przejściem na emicizumab i 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia przeszkoleni zebrano wyniki dotyczące stanu zdrowia stawów u pacjentów z hemofilią (HJHS) i ogólnej wzrokowo-analogowej skali zdrowia (GH-VAS).

Wyniki: W badaniu wzięło udział łącznie 22 pacjentów, 21 z ciężką i 1 z umiarkowaną postacią hemofilii A. Dwudziestu pacjentów nie miało dodatniego miana inhibitora przeciwko FVIII, a 2 dorosłych z inhibitorem było wcześniej leczonych środkami omijającymi. Redukcja ABR w grupie dorosłych pacjentów wyniosła 70% (z 2,62 do 0,78). W tej grupie wiekowej liczba pacjentów bez krwawienia wzrosła z 2 do 11 pacjentów (odpowiednio z 12 do 64%). W kohorcie dorosłych 6 pacjentów doświadczyło 11 zdarzeń krwawienia w ciągu średniego okresu obserwacji wynoszącego 300 dni. Analiza całkowitej liczby krwawień do stawów przed i po zmianie, stratyfikowana na spontaniczne i pourazowe, wykazała zmniejszenie krwawień do stawów docelowych o 73% oraz zmniejszenie krwawień spontanicznych i pourazowych odpowiednio o 80% i 43%. Wszystkie zdarzenia były leczone w przychodni i wymagały tylko pojedynczej infuzji koncentratu FVIII. Wyniki HJHS i GH-VAS na początku badania i po 12 miesiącach profilaktyki emicizumabem dostępne u 6 dorosłych wykazały poprawę zdrowia stawów i samooceny ogólnego stanu zdrowia. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń zakrzepowych w całej kohorcie.

Wnioski autorów: Przeprowadzone badanie wskazuje na skuteczność emicizumabu.

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

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

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

###### Identyfikowalność

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Immunogenność

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

### Wpływ emicizumabu na wyniki badań układu krzepnięcia

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

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

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

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

Podsumowując, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Hemlibra wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia oparte na ocenie 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 pacjentów z epizodami krwawień, co potencjalnie może skutkować wystąpieniem poważnych lub zagrażających życiu krwawień.

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

**Tabela 29. Wyniki badań krzepnięcia podlegające i niepodlegające wpływowi emicizumabu (ChPL Hemlibra)**

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

#### Populacja pediatryczna

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

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

Nie przeprowadzono odpowiednich lub dobrze kontrolowanych badań interakcji z emicizumabem.

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

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

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

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

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

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

##### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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

##### Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych ze stosowaniem emicizumabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na reprodukcję u zwierząt z użyciem produktu leczniczego Hemlibra. Nie wiadomo czy emicizumab może powodować uszkodzenia płodu, gdy produkt leczniczy jest podawany kobietom ciężarnym lub czy może wpływać na zdolności reprodukcyjne. Produkt leczniczy Hemlibra należy stosować podczas ciąży wyłącznie, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu, pamiętając o tym,

że podczas ciąży i po porodzie ryzyko zakrzepicy wzrasta oraz, że niektóre powikłania ciąży wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

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

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

#### **Przeciwwskazania**

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

#### **Przedawkowanie**

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu leczniczego Hemlibra jest ograniczone.

#### Objawy

Przypadkowe przedawkowanie może skutkować nadmierną krzepliwością.

#### Postępowanie

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

#### **Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych fazy III oraz obserwacji po wprowadzeniu do obrotu zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDR. Odpowiednie kategorie częstości

występowania działań niepożądanych zostały oparte na następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) i nieznaną (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 30. Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych badań klinicznych HAVEN oraz obserwacji po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Hemlibra (ChPL Hemlibra)**

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

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

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Mikroangiopatia zakrzepowa*

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

##### *Zdarzenia zakrzepowe*

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

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

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

**Tabela 31. Charakterystyka leczenia aPCC\* w zbiorczych badaniach klinicznych III fazy (ChPL Hemlibra)**

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

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

<sup>a</sup> Mikroangiopatia zakrzepowa.

<sup>b</sup> Zdarzenie zakrzepowe.

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

### Immunogenność

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

### Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

Na stronie URPL odnaleziono aktualizację notatki bezpieczeństwa dot. potencjalnego ryzyka zanieczyszczenia próbek przez lek emicizumab (Hemlibra) w automatycznym analizatorze Symex do badania krzepliwości krwi. Firma Sysmex potwierdziła potencjalne ryzyko krzyżowej kontaminacji próbek lekiem emicizumab i oceniła wpływ tego zanieczyszczenia na badania koagulologiczne wykonywane w automatycznych analizatorach krzepliwości krwi firmy Sysmex. Hemofilia jest klasyfikowana według klinicznej oceny stopnia ciężkości jako łagodna, umiarkowana lub ciężka na podstawie procentowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII u pacjenta. Istnieje możliwość podjęcia błędnych decyzji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z hemofilią wskutek krzyżowej kontaminacji próbek używanych do ilościowego oznaczania czynnika krzepnięcia VIII oraz do badania aktywności czynnika krzepnięcia VIII metodą chromogenną (wyłącznie na podstawie ludzkiego czynnika krzepnięcia). Kontaminacja lekiem emicizumab może zwiększyć poziom procentowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII i może prowadzić do zmiany klinicznej oceny stopnia ciężkości choroby z ciężkiego na umiarkowany. Istnieje również ryzyko odchylenia danych w analizie oznaczenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz aktywności białka C ogółem (ProC global) w osoczu z niedoborem czynnika V po oznaczeniu próbki, która zawiera lek emicizumab. Czasy krzepnięcia w tych testach mogą być skrócone, ale uważa się, że nie ma to istotnego znaczenia klinicznego. Problem ten nie wpływa na analizę innych testów lub jego znaczenie kliniczne jest znikome.<sup>9</sup>

<sup>9</sup> <https://www.urpl.gov.pl/pl/aktualizacja-notatki-bezpiecze%C5%84stwa-sysmex-20-002-b-ous-firmy-siemens-healthcare-diagnostics> [dostęp: 11.06.2024 r.]

Ponadto na stronie URPL odnaleziono komunikat z dnia 18.08.2023 r. dotyczący możliwego potencjalnego braku ulotki dla pacjenta w opakowaniach produktu leczniczego Hemlibra. W komunikacie zawarto informację, iż Firma Roche nie może w pełni wykluczyć, że opakowania produktu leczniczego Hemlibra mogły być dystrybuowane na rynku EOG bez ulotek. Opisana sytuacja może mieć potencjalny wpływ na wszystkie serie leków wyprodukowanych pomiędzy 15 listopada 2021 r., a 24 kwietnia 2023 r. W dokumencie wskazano, że opisane zdarzenie nie ma wpływu na jakość produktu leczniczego. Dodatkowo poinformowano, iż przed wydaniem ww. produktu leczniczego fachowy personel medyczny powinien zweryfikować zawartość opakowania leku. W przypadku braku ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania, fachowy personel medyczny powinien skorzystać z wersji elektronicznej ulotki dla pacjenta dostępnej na stronie Podmiotu Odpowiedzialnego i właściwie przekazać ulotkę pacjentom. Ponadto osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie przypadki brakujących ulotek dla pacjenta w opakowaniach za pośrednictwem wskazanego w komunikacie punktu kontaktowego firmy.<sup>10</sup> Komunikat o jednakowej treści opublikowany został również na stronie EMA dnia 17.08.2023 r.<sup>11</sup>

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Jako ważne zidentyfikowane ryzyka wymieniono związane z emicizumabem i aPCC zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i mikroangiopatię zakrzepową oraz utratę skuteczności z powodu przeciwciał przeciwko emicizumabowi. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się: zagrażające życiu krwawienie z powodu błędnej interpretacji standardowych badań krzepnięcia, których wyniki są niewiarygodne u pacjentów leczonych emicizumabem; reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne i ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości; zdarzenia zakrzepowo-zatorowe niezwiązane z jednoczesnym stosowaniem aPCC. W ramach uzupełnienia w dokumencie wskazano na brakujące informacje na temat stosowania emicizumabu u noworodków i niemowląt.<sup>12</sup> Należy podkreślić, że wskazane powyżej zagrożenia dotyczą stosowania produktu leczniczego Hemlibra w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Na stronie EMA odnaleziono również raport Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) z kwietnia 2018 roku, w którym z uwagi na publiczne oświadczenie dot. 5 zgonów u leczonych emicizumabem pacjentów zobowiązano podmiot odpowiedzialny produktu leczniczego Hemlibra do przedłożenia w kontekście kolejnego PSUR informacji uzupełniające z odpowiedziami na listę zadanych pytań.<sup>13</sup>

### **VigiBase**

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase<sup>14</sup>, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Hemlibra od czasu wprowadzenia leku na rynek to 5 421.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia naczyniowe (w tym krwotok – 1807, krwiak – 74, zakrzepica – 20); zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym upadek – 227, użycie poza wskazaniem – 202, kontuzja – 164); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym brak działań niepożądanych – 265, ból – 154, ból w miejscu wstrzyknięcia – 135); urazy, oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (w tym ból stawów – 262; wylew krwi do stawu – 257, krwotok mięśniowy – 110).

### **ADRReports**

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

**Tabela 32. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance**

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia naczyniowe	567
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	462
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	441
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	356

<sup>10</sup> <https://urpl.gov.pl/pl/hemlibra-emicizumab-150-mgml-potencjalny-brak-ulotki-dla-pacjenta-w> [dostęp: 11.06.2024 r.]

<sup>11</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/potential-missing-package-leaflet-folding-boxes> [dostęp: 11.06.2024 r.]

<sup>12</sup> [hemlibra-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) [dostęp: 11.06.2024 r.]

<sup>13</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf) [dostęp: 11.06.2024 r.]

<sup>14</sup> <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 11.06.2024 r.]



Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia żołądka i jelit	231
Zaburzenia układu nerwowego	219
Badania diagnostyczne	184
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	166
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	91
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	84
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	64
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	52
Zaburzenia serca	48
Zaburzenia psychiczne	42
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	40
Procedury medyczne i chirurgiczne	31
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	25
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	23
Zaburzenia w obrębie oka	21
Zaburzenia układu immunologicznego	16
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12
Kwestie związane z produktem	10
Zaburzenia ucha i błędnika	9
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	5
Uwarunkowania społeczne	5
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia endokrynologiczne	2

Z danych na dzień 09.06.2024<sup>15</sup> r. wśród chorych stosujących emicizumab (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami naczyniowymi – 567; urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach – 462; zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej – 441; oraz zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 356.

### 4.3. Komentarz Agencji

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

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

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki otwartego, randomizowanego badania III fazy HAVEN 3 z udziałem 152 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku  $\geq 12$  lat i  $> 40$  kg) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów FVIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII. Pacjenci otrzymywali podskórnie produkt leczniczy Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie albo w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (grupy A i D) albo w dawce 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (grupa B) lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa C).

Ponadto w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emicizumabu uwzględniono badania z rzeczywistej praktyki klinicznej, do których włączono populację pacjentów dorosłych: Escobar 2023, Escobar 2023a, ab. konf. Wall 2023, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Arcudi 2021. Dodatkowo do analizy Wnioskodawcy włączono badania wtórne: 4 przeglądy systematyczne: CADTH 2021, Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019.

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

<sup>15</sup> Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for HEMLIBRA (up to 15/05/2023) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 11.06.2024 r.]

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

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

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

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

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

W badaniu HAVEN 3 długoterminowe dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z publikacji, w których wyniki przedstawiano zbiorczo dla wszystkich grup wyszczególnionych w badaniu (Callaghan 2021 i Mahlangu 2024). W tym dane długookresowe dla jakości życia (publikacja Skinner 2021) również opierają się na analizie danych zbiorczych dla badań HAVEN 3 i HAVEN 4. Wnioskowanie o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii w docelowej populacji określonej wnioskiem refundacyjnym może być zatem ograniczone.

Badania wtórne oraz abstrakty konferencyjne z badań obserwacyjnych włączone do AKL Wnioskodawcy dostarczają zbieżnych wniosków potwierdzających niższe częstości krwawień w przypadku profilaktyki emicizumabem niż w przypadku profilaktyki czynnikiem VIII u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów obserwowane w badaniu HAVEN 3.

Wyniki badań obserwacyjnych Escobar 2023, Escobar 2023a nie są w pełni zbieżne z wynikami z badania HAVEN 3. W badaniu Escobar 2023 uzyskano redukcję średniego wskaźnika ABR po zmianie leczenia czynnikami VIII na emicizumab, jednak nie zaobserwowano przy tym istotnych różnic w średnim ABR przed i po zmianie leczenia. W przypadku badania Escobar 2023a wskaźnik ABR wzrósł po zmianie leczenia na emicizumab, jednak nie była to zmiana istotna statystycznie. Biorąc pod uwagę powyższe, w obu badaniach obserwacyjnych nie odnotowano wyższości EMI nad FVIII w odniesieniu do redukcji wskaźnika ABR, co wykazano w głównym badaniu HAVEN 3.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań obejmujących populację wnioskowaną, (należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody). Analiza kliniczna opiera się na badaniu HAVEN 3 (badanie niezaślepienie), w którym EMI porównano z brakiem leczenia profilaktycznego (grupa C) w szerszej populacji pacjentów (powyżej 12 r.ż.) z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, którzy otrzymywali wcześniej leczenie epizodyczne („na żądanie”). Kryteria włączenia do badania HAVEN 3 nie odnosiły się do kwestii liczby krwawień podczas profilaktyki koncentratem czynnika VIII oraz braku możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII, braku skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki i braku tolerancji na koncentraty czynnika VIII. W opinii analityków Agencji brak danych klinicznych wysokiej jakości dla populacji zdefiniowanej zgodnie z UPL stanowi istotne ograniczenia analiz Wnioskodawcy (należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody). Wskazane powyżej ograniczenia uniemożliwiają określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego (w zakresie skut. i bezp.) we wnioskowanej populacji.

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

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce leku Hemlibra (emicizumab, EMI) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach programu lekowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę ekonomiczną w postaci analizy konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis, CCA) w celu oceny opłacalności stosowania EMI względem komparatora. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. Wybór tej techniki uzasadniono brakiem wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem. Wnioskodawca uznał, że wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych w tym przypadku nie jest zasadne.

##### Porównywane interwencje

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca porównał leczenie profilaktyczne za pomocą emicizumabu z brakiem profilaktyki krwawień.

##### Perspektywa

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

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Model

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany de novo) w programie Microsoft Office Excel, w którym określono koszt terapii EMI oraz po stronie konsekwencji zdrowotnych przedstawiono wyniki dla rocznego wskaźnika wszystkich krwawień (ABR) pozyskane z badania HAVEN 3 z udziałem chorych z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem. W związku z brakiem danych klinicznych w populacji wnioskowanej, zestawiono efekty kliniczne dla populacji szerszej (dzieci i dorosłych). Wyniki analizy przedstawiono w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Roczne wskaźniki krwawień dla terapii profilaktycznej za pomocą EMI oraz dla braku profilaktyki krwawień przyjęto na podstawie wyników odpowiednich ramion badania HAVEN 3.

##### Uwzględnione koszty

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne.

W analizie uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

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

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

Dawkowanie EMI określono na podstawie ChPL Hemlibra, [redacted]

Pozostałe koszty, w tym koszty leczenia krwawień czynnikami VIII [redacted]

Koszty podania i przepisania leków ustalono zgodnie z odpowiednimi danymi NFZ (Zarządzenie dot. programów lekowych) jako świadczenie dot. przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.

W przypadku kosztów diagnostyki i monitorowania przyjęto je również na podstawie danych NFZ jako średnią ze świadczeń dot. diagnostyki w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – lokalne centra leczenia hemofilii oraz diagnostyki w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – regionalne centra leczenia hemofilii (założono kwalifikację dorosłych chorych do tego samego programu lekowego co populacja dzieci).

**Dyskontowanie**

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

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy**

**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w postaci analizy konsekwencji kosztów. Oszacowano roczny koszt stosowania EMI, w przeliczeniu na jednego chorego, w pierwszym roku finansowania oraz w drugim roku finansowania.

**Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej emicizumab vs brak profilaktyki krwawień – perspektywa NFZ**

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*przedstawiony dla populacji szerszej w związku z ograniczonymi danymi klinicznymi (dzieci i dorośli)

[redacted]

<sup>16</sup>EMI w dawce [redacted] w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”  
<sup>17</sup>EMI w dawce [redacted] w ramach profilaktyki u chorych stosujących uprzednio koncentraty czynnika krzepnięcia VIII „na żądanie”

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

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

Biorąc pod uwagę przedłożoną analizę ekonomiczną Wnioskodawcy przeprowadzoną za pomocą CCA (uzasadnioną brakiem wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem), nie można na podstawie jej wyników wykonać kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

## 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach CCA przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. [redacted]

Szczegółowe wyniki oraz zakres zmienności wartości uwzględnionych parametrów jednokierunkowej analizy wrażliwości znajdują się w AE Wnioskodawcy w rozdziale 9.1.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Należy mieć na uwadze ograniczenia dotyczące dostępnych dowodów dla populacji zdefiniowanej zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Interwencję określono zgodnie z ChPL Hemlibra.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono brakiem wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tożsamą z perspektywą wspólną - płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Zasadność wyboru CCA oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Wyniki i koszty różniące stosowania EMI będą się ujawniały w ciągu całego życia chorego, natomiast Wnioskodawca przyjął dwuletni horyzont czasowy. Należy wskazać, iż brak jest wiarygodnych danych, które pozwoliłyby na modelowanie kosztów i efektów związanych z krwawieniami oraz komplikacjami z nich wynikającymi w populacji docelowej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Ze względu na przyjętą technikę analityczną i wybór uwzględnionych wyników zdrowotnych Wnioskodawca nie przeprowadził wyszukiwania systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	j.w.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

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

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

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

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

#### Wybór techniki analitycznej

Dla przeprowadzonej analizy ekonomicznej Wnioskodawca użył techniki analizy konsekwencji kosztów.

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

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

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

#### Wyniki zdrowotne

W ramach wyników zdrowotnych Wnioskodawca uwzględnił wyłącznie wyniki w postaci ABR. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „Analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (...). W przypadku oceny wyników zdrowotnych za pomocą QALY lub LY należy również przedstawić wartość współczynników CUR/CER.”

#### Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy został określony jako dwuletni. W APD Wnioskodawcy wskazano, że: „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.”. Biorąc pod uwagę powyższe, u chorych na hemofilię możliwe jest występowanie powikłań, co powoduje jednocześnie ujawnianie się wyników zdrowotnych i kosztów różniących leczenia EMI w ciągu całego życia chorego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w takim przypadku horyzont czasowy powinien być dożywotni, jednak warto mieć na uwadze ograniczenia związane z dostępnymi danymi klinicznymi. Dodatkowo zgodnie z wytycznymi AOTMiT model Wnioskodawcy powinien umożliwiać dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego w ramach analizy wrażliwości.

#### Jakość życia w modelu

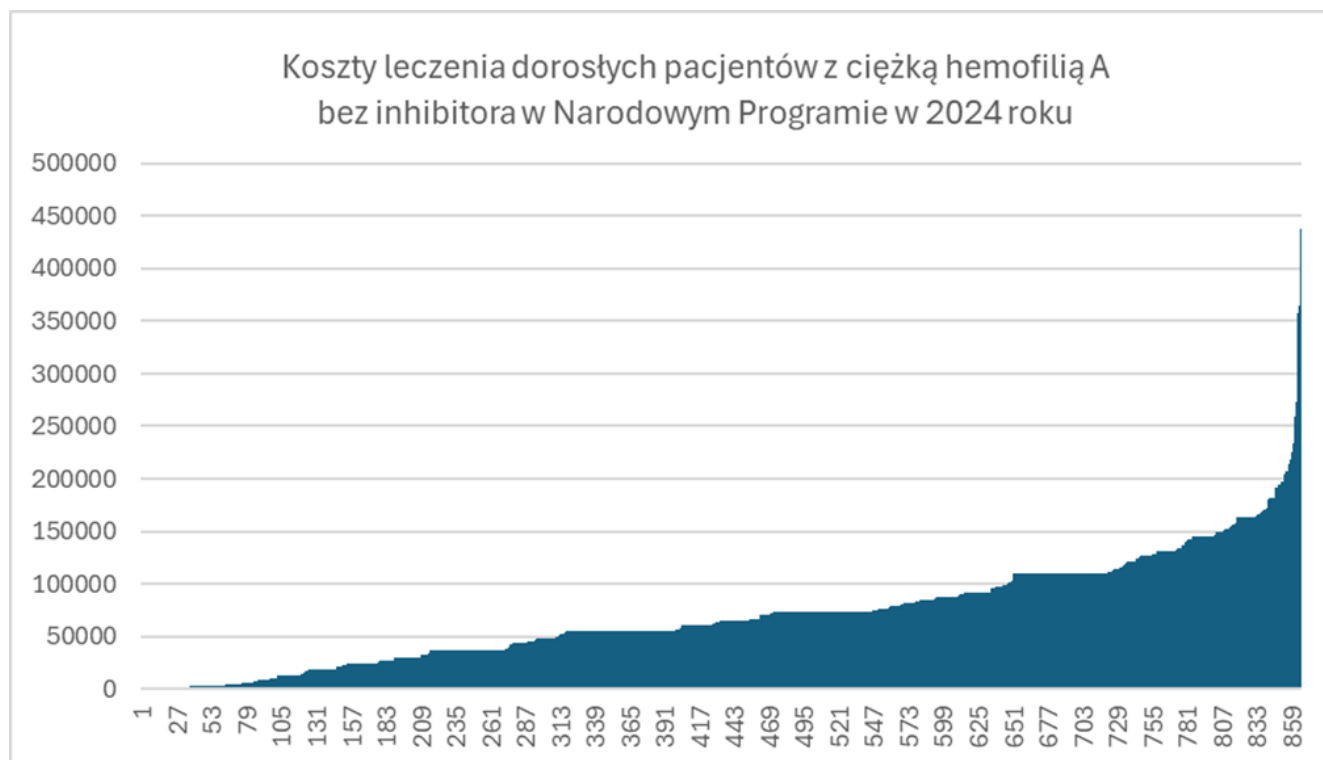
Wnioskodawca w podsumowaniu i wnioskach końcowych podkreśla, że oceniana technologia medyczna oprócz istotnych korzyści terapeutycznych m.in. w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika krwawień, wpływa również pozytywnie na m.in. jakość życia chorych. Jednocześnie analizę ograniczono do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych (roczny wskaźnik wszystkich krwawień) bez odniesienia się miar jakości życia w celu określenia efektywności kosztowej wprowadzenia EMI do refundacji.

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

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

Weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała pewne ograniczenia. Wnioskodawca przyjął niekonserwatywne założenia względem jednorazowej dawki czynników VIII podawanych podczas krwawień. Takie założenie może rzutować na wyższy koszt komparatora.

Rozkład kosztów leczenia pacjentów w ramach Narodowego Programu w 2024 roku przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Rozkład kosztów leczenia dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora w ramach Narodowego Programu w 2024 roku – na podstawie danych NCK

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

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

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu.

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez porównanie modelu opisanego w niniejszej AE Wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano prac dotyczących omawianego problemu zdrowotnego.

W ramach walidacji zewnętrznej wskazano, iż analizę wykonano przy użyciu danych wejściowych pochodzących z NCK, czyli rzeczywistej praktyki klinicznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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



## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce leku Hemlibra (emicizumab, EMI) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach programu lekowego.

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca porównał leczenie profilaktyczne za pomocą emicizumabu z brakiem profilaktyki krwawień. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

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

Biorąc pod uwagę przedłożoną analizę ekonomiczną Wnioskodawcy przeprowadzoną za pomocą CCA (uzasadnioną brakiem wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem), nie można na podstawie jej wyników wykonać kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

W ramach wyników zdrowotnych Wnioskodawca uwzględnił wyłącznie wyniki w postaci ABR. Nie uwzględniono wyników zdrowotnych wyrażonych za pomocą QALY lub LY.

Wyniki i koszty różniące stosowania EMI będą się ujawniały w ciągu całego życia chorego, natomiast Wnioskodawca przyjął dwuletni horyzont czasowy. Należy wskazać, iż brak jest wiarygodnych danych, które pozwoliłyby na modelowanie kosztów i efektów związanych z krwawieniami oraz komplikacjami z nich wynikającymi w populacji docelowej.

Weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała pewne ograniczenia. Wnioskodawca przyjął niekonserwatywne założenia względem jednorazowej dawki czynników VIII podawanych podczas krwawień. Takie założenie może rzutować na wyższy koszt komparatora.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Hemlibra (emicizumab) stosowanego w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u dorosłych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII w ramach proponowanego programu lekowego. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Hemlibra w przedstawionym wskazaniu.

##### Perspektywa

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2024.

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Hemlibra po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej odrębnej grupie limitowej co Wnioskodawca argumentował brakiem grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność co lek Hemlibra.

##### Populacja

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Hemlibra który może być stosowany u chorych w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII; bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje: ciężka postać choroby (FVIII < 1%), umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym we wszystkich grupach wiekowych.

##### Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

### Scenariusz istniejący

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

### Scenariusz nowy

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

### **Warianty analizy**

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny i maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami. [REDACTED]

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki AWB. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

## **6.1.2. Dane wejściowe do modelu**

### **Populacja docelowa**

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii medycznej, wskazana we wniosku o refundację, definiowana jest w oparciu o treść uzgodnionego programu lekowego (UPL) „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”.

Zgodnie z UPL, wnioskowana populacja docelowa obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie czynnika VIII nie jest możliwe lub klinicznie wskazane. Szczegółowe kryteria kwalifikacji umożliwiają włączenie do PL pacjentów powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, u których udokumentowano wystąpienie:

- a) co najmniej sześciu krwawień rocznie lub
- b) jednego samoistnego krwawienia zagrażającego życiu pacjenta; jeżeli u pacjenta stwierdza się:
  - i) brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu trudnego lub niemożliwego dostępu żylnego, lub
  - ii) 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
  - iii) brak skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami koncentratu czynnika VIII definiowane jako występowanie krwawień przebijających lub
  - iv) brak tolerancji na koncentraty czynnika VIII, która w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwia dalsze ich stosowanie u pacjenta.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Biorąc pod uwagę powyższe, populacja docelowa wskazana we wniosku obejmuje węższą populację niż zarejestrowana i określona w ChPL Hemlibra.

[REDACTED]

W oparciu o wyniki ankiet przyjęto, że liczba chorych kwalifikujących się do terapii zgodnie z kryteriami populacji docelowej to [redacted] powyżej 18 roku życia.

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

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

Rozpowszechnienie w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono [redacted] Liczebność chorych leczonych EMI w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy przedstawioną w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Liczebność chorych, u których wnioskowana technologia będzie zastosowana w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy – analiza podstawowa**

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Koszty

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitych kosztów różniących, zdefiniowanych jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne. W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków;
- koszty podania i przepisania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania chorych;
- koszty czynników VIII w profilaktyce i leczeniu krwawień.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej, czynników VIII oraz modelowanie i podsumowanie kosztów. Pozostałe kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i obliczone w ramach AE.

### Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Określono zużycie zasobów (dawkowanie) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

Dawkowanie określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Hemlibra. Ustalono, że w profilaktyce krwawień chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII emicizumab podawany jest w następujący sposób:

- 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.

**Tabela 36. Ceny poszczególnych prezentacji leku Hemlibra uwzględnione w analizie**

Prezentacja	Mg w opakowaniu	Cena hurtowa brutto za mg [redacted] [PLN]	Cena hurtowa brutto [redacted] [PLN]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]

Koszty czynników VIII

Wnioskodawca uwzględnił koszty stosowania czynników VIII przy przyjęciu dawkowania w profilaktyce o średniej dawce 40 j./kg trzy razy w tygodniu (zakres 20-50 j.). Koszt jednej jednostki ustalono na podstawie danych uzyskanych z przetargów. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione koszty.

**Tabela 37. Koszty czynników VIII**

Dawkowanie (w tygodniu)* [j.m.]	Koszt za j.m. [PLN]	Koszt na tydzień [PLN]	Koszt roczny [PLN]
9 731,56	0,61	5 936,25	309 745,14

Celem oszacowania kosztów leczenia krwawień w ramieniu wnioskowanej interwencji oraz w ramieniu komparatora Wnioskodawca przyjął roczną liczbę leczonych krwawień, dawkowanie czynników VIII równe

. Koszt za jedną jednostkę czynnika VIII (0,61 PLN) Wnioskodawca określił na podstawie aktualnych przetargów. Koszt w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej przyjęto za tożsame.

**Tabela 38. Koszty leczenia krwawień czynnikami VIII**


## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji


w AWB Wnioskodawcy warianty prawdopodobny, minimalny i maksymalny zakładają taką samą liczbę chorych w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy

Tabela 40.


Tabela 41.


[Redacted text block]

Wyniki AWB w wariantcie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem podstawowym z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami analizy w wariantcie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym).

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

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[redacted] Komentarz analityczny do oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy” niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	A analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy przeszacowano koszty zastosowania czynników VIII w populacji docelowej. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	[redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL Wnioskodawcy jako komparator przyjęto brak profilaktyki krwawień, w analizie ekonomicznej oszacowano koszty leczenia krwawień, natomiast w analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia krwawień i koszty profilaktyki koncentratami czynnika VIII w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Hemlibra nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych NFZ oraz NCK przedstawionych w rozdziale 3.3 niniejszej AWA nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się przyszła sprzedaż wnioskowanej technologii w przypadku objęcia jej refundacją.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Deklarowane we wniosku refundacyjnym wielkości dostaw nie pokryją zapotrzebowanie na EMI biorąc pod uwagę całkowitą liczbę mg EMI, która ma zostać sfinansowana zgodnie z wynikami AWB Wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe. W kwestii wariantów skrajnych AWB tj. wariantu minimalnego i maksymalnego, należy wskazać, iż są one tożsame z wariantem podstawowym analizy.

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

#### Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

[redacted]

[redacted]

- „W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.”;
- „Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365 dni.”.

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

#### Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

Liczebność populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”) wskazują, że obecna liczba pacjentów w Polsce, którzy spełniają kryteria włączenia do UPL to odpowiednio: „Okolo 80”; „~ 80”; „około 120 osób” i „Okolo 100 pacjentów”.

Na podstawie dostępnych danych NFZ oraz NCK przedstawionych w rozdziale 3.3 niniejszej AWA nie można wnioskować, jak będzie się kształtowała się liczebność omawianej populacji docelowej.

#### Horyzont czasowy

Należy zauważyć, że przyjęty przez Wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy analizy jest niewystarczający do ustalenia równowagi na rynku, zwłaszcza w kontekście długotrwałej terapii za pomocą produktu leczniczego Hemlibra. Jednakże sposób przeprowadzenia kalkulacji, tj.: uwzględnienie w drugim roku analizy wszystkich pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia emicizumabem w ramach UPL, odpowiada przewidywanemu stanowi równowagi na rynku.

#### Koszty zastosowania czynników VIII

W ramach AWB Wnioskodawcy przeszacowano koszty zastosowania czynników VIII w populacji docelowej, tym samym oszacowane koszty inkrementalne są niedoszacowane. Koszty EMI określono poprawnie.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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



**Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości dla poszczególnych wariantów (perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną) z [redacted] – analiza wrażliwości**

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*uwzględniono niezużyta zawartość fiolek leku

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

### 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Hemlibra (emicizumab) stosowanego w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u dorosłych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII w ramach proponowanego programu lekowego. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Hemlibra w przedstawionym wskazaniu.

Wnioskowana populacja docelowa, zdefiniowana poprzez zapisy UPL, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Hemlibra który może być stosowany u chorych w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII; bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje: ciężka postać choroby (FVIII < 1%), umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym we wszystkich grupach wiekowych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2024. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Hemlibra po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej odrębnej grupie limitowej co Wnioskodawca argumentował brakiem grupy

limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność co lek Hemlibra.

[REDACTED]

W oparciu o wyniki ankiet przyjęto, że liczba chorych kwalifikujących się do terapii zgodnie z kryteriami populacji docelowej to [REDACTED] powyżej 18 roku życia.

Rozpowszechnienie w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”) wskazują, że obecna liczba pacjentów w Polsce, którzy spełniają kryteria włączenia do UPL to odpowiednio: „Okolo 80”; „~ 80”; „okolo 120 osób” i „Okolo 100 pacjentów”.

[REDACTED]

W ramach AWB Wnioskodawcy przeszacowano koszty zastosowania czynników VIII w populacji docelowej, tym samym oszacowane koszty inkrementalne są niedoszacowane. Koszty EMI określono poprawnie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał rozwiązania, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadających co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Hemlibra stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach programu lekowego.



## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 13.06.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Hemlibra, emicizumab.

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

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

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

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

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab)**

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

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Pacjenci muszą być pod opieką hematologa z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu hemofilii A.</p> <p><u>Warunki finansowe:</u></p> <p>Koszt emicizumabu dla płatnika publicznego nie powinien przekraczać kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego leczenia pacjentów najmniej kosztowną substytucją FVIII, która jest refundowana w leczeniu profilaktycznym pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów FVIII.</p>
ZIN 2020	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p>ZIN zaleca włączenie emicizumabu do pakietu podstawowego tylko wtedy, gdy koszty leczenia są co najwyżej równe kosztom profilaktyki czynnikiem VIII. Rekomendacja ZIN dot. stosowania emicizumabu (Hemlibra) w zapobiegawczym leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów.</p> <p>W rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów emicizumab jest co najmniej tak samo skuteczny jak obecna standardowa terapia FVIII bez wykazania wzrostu ilości działań niepożądanych. Podskórne podawanie emicizumabu (1x/tydzień, 1x/2 tyg. lub 1x/4 tyg.) jest wygodniejsze i może być korzystne dla pacjentów z historią problemów z dostępem żylnym lub którzy nie są w stanie prowadzić regularnej profilaktyki dożylną czynnikiem VIII (dowolnie 2-3 dni lub co 3-5 dni).</p> <p>Ponieważ nie wyrażono preferencji co do tego, czy emicizumab jest lepszy niż czynnik VIII we wspomnianym wskazaniu, nie przeprowadzono analizy opłacalności. Przeprowadzenie analizy opłacalności nie ma żadnej wartości dodanej, ponieważ nie ma różnicy w efekcie leczenia. ZIN uważa, że analiza wpływu na budżet jest wystarczająca do określenia różnicy w kosztach między tymi dwoma terapiami.</p> <p>Zaletą emicizumabu jest większa łatwość użycia niż obecnie stosowana standardowa opieka. Ponieważ dobrze funkcjonujące leczenie jest już dostępne dla tej populacji pacjentów, nie uzasadnia to dodatkowych kosztów, a tym samym zwiększenia całkowitego wpływu na budżet.</p>
HAS 2019	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji w profilaktyce zapobiegania epizodom krwawień u chorych na ciężką postać hemofilii A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII &lt; 1%) bez inhibitorów czynnika VIII. Hemlibra może być stosowana we wszystkich przedziałach wiekowych.</p> <p><u>Zakres poprawy terapeutycznej:</u></p> <p>Niewielka poprawa terapeutyczna w leczeniu hemofilii A.</p> <p><u>Rola w ścieżce leczenia:</u></p> <p>Emicizumab (Hemlibra) jest leczeniem profilaktycznym pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką wrodzoną hemofilią A bez inhibitora. Stanowi alternatywę dla koncentratów czynnika VIII.</p> <p><u>Korzyści dla zdrowia publicznego:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkość hemofilii A i jej niską częstość występowania (choroba rzadka),</li> <li>• potrzebę medyczną częściowo zaspokojoną przez koncentraty czynnika VIII,</li> <li>• zaspokojenie częściowej odpowiedzi na zidentyfikowaną potrzebę medyczną (oczekiwany dodatkowy wpływ na chorobowość i jakość życia w porównaniu z koncentratami czynnika VIII),</li> <li>• potencjalny wpływ na organizację opieki medycznej przy mniejszych nakładach związanych z podaniem leku,</li> </ul> <p>Komitet uważa, że faktyczne korzyści ze stosowania produktu Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi.</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne wykazujące istotną klinicznie skuteczność produktu Hemlibra w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w wieku powyżej 12 lat bez inhibitora w porównaniu z brakiem profilaktyki,</li> <li>• brak badań przeprowadzonych u dzieci z ciężką postacią hemofilii A w wieku poniżej 12 lat bez inhibitora, dla których profilaktyka jest leczeniem referencyjnym,</li> <li>• brak wykazania większej skuteczności niż profilaktyka czynnikiem VIII,</li> <li>• oczekiwaną istotną poprawę jakości życia dzięki zmniejszeniu obciążenia terapeutycznego profilaktyki w porównaniu z FVIII oraz w świetle częściowo zaspokojonej potrzeby medycznej,</li> </ul> <p>Komitet Przejrzystości uważa, że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII.</p> <hr/> <p>W 2024 r. HAS wydało pozytywną opinię na temat refundacji dwóch nowych prezentacji leku Hemlibra<sup>18</sup>, które nie są prezentacjami wnioskowanymi. Wskazano, że prezentacje opiniowane w 2019 r. oraz te poddane ocenie w 2024 r. nie wykazywały względem siebie dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne. Ponadto, w obydwu przypadkach, choć faktyczne korzyści ze stosowania produktu Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych</p>

<sup>18</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20788\\_HEMLIBRA\\_PIS\\_INS\\_AvisDef\\_CT20788.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20788_HEMLIBRA_PIS_INS_AvisDef_CT20788.pdf) [dostęp: 03.07.2024 r.]

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20538\\_HEMLIBRA\\_PIS\\_INS\\_AvisDef\\_CT20538.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20538_HEMLIBRA_PIS_INS_AvisDef_CT20538.pdf) [dostęp: 03.07.2024 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	z dokumentami rejestracyjnymi to gwarantują one niewielką poprawę terapeutyczną w leczeniu hemofilii A w porównaniu z komparatorami (koncentratami czynnika VIII).
<b>IQWIG 2019</b>	<p>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania:</p> <p><u>Wskazanie:</u> Rutynowa profilaktyka krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII.</p> <p><u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u> Preparaty osocza lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII stosowane jako rutynowa profilaktyka.</p> <p><u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. O dodatkowej korzyści ostatecznie decyduje G-BA. G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w powyższym wskazaniu<sup>19</sup>.</p>

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

<sup>19</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05\\_AM-RL-XII\\_Emicizumab\\_D-426\\_Banz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3946/2019-09-05_AM-RL-XII_Emicizumab_D-426_Banz.pdf) [dostęp: 13.06.2024 r.]

## 9. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Eksperti kliniczni

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego. Uwagi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Uwagi ekspertów do proponowanego programu lekowego

Pytanie	prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak	dr hab. n. med Andrzej Mital	prof. dr hab. med. Jacek Treliński	prof. dr hab. med. Jerzy Windyga
<b>Proszę o uwagi do proponowanego programu lekowego</b>				
<b>Część programu</b>				
Kryteria kwalifikacji				
Określenie czasu leczenia				
Kryteria wyłączenia				
Dawkowanie emicizumabu				
Badania przy kwalifikacji				
Monitorowanie leczenia				
Monitorowanie programu				
	<p>Monitorowanie leczenia: Rejestracja: 1) krwawień przebijających; 2) stosowanego koncentratu cz. VIII w celu ich zaopatrzenia</p>	<p>Badania przy kwalifikacji: Niepotrzebne oznaczenie glukozy, lipidogramu, miara inhibitora jeżeli test korekcji prawidłowy Monitorowanie leczenia: jak wyżej + bez potrzeby HBV, HCV</p>	<p>Monitorowanie leczenia: za często badanie obrazowe w praktyce wykonuje się rzadziej</p>	<p>Monitorowanie leczenia 1) Wykreśliłbym termin „nie rzadziej niż raz w roku” w punkcie 2.1. 2. Zamiast „Na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego” proponuję zapis „Gdy zachodzi potrzeba kliniczna” – pkt. 2.2.</p>

### Uwagi analityków Agencji

#### Kryteria włączenia

W ramach wystąpienia udokumentowanych krwawień warto rozważyć sprecyzowanie zapisów i jednoznacznie wskazać, iż punkt a i b muszą być spełnione łącznie (jak w oryginalnym projekcie programu lekowego). Obecny zapis może sugerować, iż do programu mogą być włączani pacjenci, u których wystąpiło co najmniej sześć krwawień rocznie, bez odniesienia się do podpunktów wskazanych w punkcie b).

#### Kryteria wyłączenia

Zapisy programu nie definiują braku skuteczności leczenia emicizumabem (liczby i rodzaju krwawień).

#### Monitorowanie leczenia

Należy wskazać, iż zgodnie z ChPL Hemlibra wyniki poniższych badań krzepnięcia podlegają wpływowi emicizumabu:

- oznaczenie miana inhibitora czynnika krzepnięcia VIII;
- oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT).

W ChPL Hemlibra podano, że: *badania pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i mogą być stosowane w celu oceny parametrów krzepnięcia podczas leczenia (...).*

### Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Wraz ze Zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o odpowiedź na następujące pytanie:

„Czy zasadnym jest usunięcie z treści programu lekowego punktu z kryteriów kwalifikacji: „ii) brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu udokumentowanych chorób towarzyszących, które w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają przestrzeganie zalecanego schematu t.j: upośledzenie umysłowe, zaburzenia pamięci choroba Parkinsona, ślepota, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie”? Jeżeli nie, proszę o informację, czy nie należałoby uwzględnić w tym punkcie innych schorzeń.

W ramach AWA podjęto próbę odpowiedzi na wskazane kwestie biorąc pod uwagę charakterystykę ocenianego produktu leczniczego, odnalezione wytyczne kliniczne (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.4. „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”) oraz uzyskane opinie ekspertów klinicznych.

ChPL: W dokumencie ChPL Hemlibra nie odniesiono się do kwestii zastosowania emicizumabu we wskazanych w pytaniu MZ populacjach chorych.

Wytyczne kliniczne: W odnalezionych wytycznych klinicznych nie przedstawiono informacji dotyczących zastosowania emicizumabu we wskazanych w pytaniu MZ populacjach chorych. Ogólnie wskazano, iż:

- podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem FVIII oraz odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż w przypadku FVIII [MASAC 2024];
- W ramach dobrego sposobu profilaktyki należy uwzględnić wiek inicjacji, wybór produktu, częstość podawania i dostęp żyłny [MASAC 2022 #267];
- W przypadku chorych, u których dostęp żyłny jest problematyczny, należy rozważyć nieczynnikową terapię zastępczą, którą można podawać podskórnie (tj., emicizumab) [WFH 2020].

Eksperti kliniczni: Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 46. Odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytanie MZ**

Ekspert	Odpowiedź na dodatkowe pytanie MZ
<p><b>prof. dr hab. Med. Maria Podolak - Dawidziak</b> Przewodnicząca Grupy ds. Hemostazy PTHiT</p>	<p>„1) celowe jest pozostawienie w Programie wskazanego punktu o współistnieniu u pacjenta poważnych chorób, które znacznie utrudniają lub uniemożliwiają wklucie do żyły, co utrudnia bądź uniemożliwia prowadzenie rzetelnej profilaktyki z zastosowaniem koncentratu czynnika VIII, 2) proponuję zmianę brzmienia tego punktu na: „ii) brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu udokumentowanych chorób &gt; towarzyszących (m.in. upośledzenie umysłowe, zaburzenia pamięci, &gt; choroba Parkinsona, ślepota, artropatia uniemożliwiająca iniekcje &gt; dożylnie, padaczka), które w ocenie Zespołu Koordynacyjnego &gt; uniemożliwiają przestrzeganie zalecanego programu profilaktyki” Nie ma możliwości przewidzenia oraz wymienienia wszystkich możliwych stanów klinicznych i domowych, które mogą mieć istotny wpływ na realizację Programu u konkretnego pacjenta, bo może to być np. zgon bliskiej osoby podającej koncentrat dożylnie, stany zapalne w miejscu wkłucia.”</p>
<p><b>dr hab. n. med Andrzej Mital</b> Koordynator Oddziału Hematologii Ogólnej Klinika Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne GUM</p>	<p>„Jestem za pozostawieniem tego punktu w programie.”</p>
<p><b>prof. dr hab. med. Jacek Treliński</b> Kierownik Zakładu Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi</p>	<p>„(...) wydaje mi się, że ten punkt może zostać, jeśli chcemy bliżej określić grupę chorych która może otrzymać Hemlibrę, oczywiście oprócz innych punktów - jak nieskuteczność profilaktyki cz. VIII etc. Trudno jest wymienić wszystkie schorzenia, które mogą powodować trudności z wkłuciami dożylnymi, te wymienione to chyba najważniejsze.”</p>
<p><b>prof. dr hab. med. Jerzy Windyga</b> Kierownik Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii</p>	<p>„Uważam, że ten punkt można usunąć.”</p>

Komentarz analityka Agencji:

Większość ankietowanych ekspertów kliniczni wskazuje, na zasadność pozostawienia/modyfikacji wskazanego w pytaniu MZ kryterium kwalifikacji. ChPL Hemlibra i wytyczne kliniczne nie odnoszą się wprost do omawianej kwestii.





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.03.2024 r., znak PLR.4500.2312.2023.11.WMO, PLR.4500.2318.2023.11.WMO, PLR.4500.2322.2023.11.WMO, PLR.4500.2323.2023.13.WMO (data wpłynięcia do AOTMiT 27.03.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”.

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o odniesienie się do dodatkowego pytania dot. kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.

### Problem zdrowotny

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

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

Powikłania choroby obejmują:

1. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności.
2. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość chorych na ciężką hemofilię A lub B leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.
3. Guz rzekomy: otorebkowany krwiak powstający w tkankach miękkich, który w wyniku nieprawidłowego leczenia substytucyjnego nie ulega dostatecznej resorpcji.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono brak profilaktyki krwawień.

W opinii analityków Agencji Wnioskodawca nieprawidłowo dokonał wyboru komparatora. „Brak profilaktyki krwawień” nie można uznać za komparator u pacjentów z ciężką hemofilią A, którzy obecnie w ramach Narodowego Programu mają dostęp do profilaktyki krwawień czynnikiem VIII (zalecanej w odnalezionych wytycznych klinicznych). Natomiast dla pacjentów, u których brak jest możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII za komparator należy uznać najlepszą możliwą (jednak nieoptymalną) terapię za pomocą czynnika VIII w postaci m.in.: leczenia profilaktycznego, leczenia epizodycznego i profilaktyki spersonalizowanej.

Eksperci ankietowani przez Agencji również wskazują na zastosowanie koncentratów czynnika VIII u pacjentów, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

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

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

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki otwartego, randomizowanego badania III fazy HAVEN 3 z udziałem 152 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku  $\geq 12$  lat i  $> 40$  kg) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów FVIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII. Pacjenci otrzymywali podskórnie produkt leczniczy Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie albo w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (grupy A i D) albo w dawce 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (grupa B) lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa C).

Ponadto w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emicizumabu uwzględniono badania z rzeczywistej praktyki klinicznej, do których włączono populację pacjentów dorosłych: Escobar 2023, Escobar 2023a, ab. konf. Wall 2023, ab. konf. Hay 2022, ab. konf. Arcudi 2021. Dodatkowo do analizy Wnioskodawcy włączono badania wtórne: 4 przeglądy systematyczne: CADTH 2021, Blair 2019, Reyes 2019 i Rodriguez-Merchan 2019.

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

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

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

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

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

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

W badaniu HAVEN 3 długoterminowe dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z publikacji, w których wyniki przedstawiano zbiorczo dla wszystkich grup wyszczególnionych w badaniu (Callaghan 2021 i Mahlangu 2024). W tym dane długookresowe dla jakości życia (publikacja Skinner 2021) również opierają się na analizie danych zbiorczych dla badań HAVEN 3 i HAVEN 4. Wnioskowanie o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii w docelowej populacji określonej wnioskiem refundacyjnym może być zatem ograniczone.

Badania wtórne oraz abstrakty konferencyjne z badań obserwacyjnych włączone do AKL Wnioskodawcy dostarczają zbieżnych wniosków potwierdzających niższe częstości krwawień w przypadku profilaktyki

emicizumabem niż w przypadku profilaktyki czynnikiem VIII u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów obserwowane w badaniu HAVEN 3.

Wyniki badań obserwacyjnych Escobar 2023, Escobar 2023a nie są w pełni zbieżne z wynikami z badania HAVEN 3. W badaniu Escobar 2023 uzyskano redukcję średniego wskaźnika ABR po zmianie leczenia czynnikiem VIII na emicizumab, jednak nie zaobserwowano przy tym istotnych różnic w średnim ABR przed i po zmianie leczenia. W przypadku badania Escobar 2023a wskaźnik ABR wzrósł po zmianie leczenia na emicizumab, jednak nie była to zmiana istotna statystycznie. Biorąc pod uwagę powyższe, w obu badaniach obserwacyjnych nie odnotowano wyższości EMI nad FVIII w odniesieniu do redukcji wskaźnika ABR, co wykazano w głównym badaniu HAVEN 3.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań obejmujących populację wnioskowaną, (należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody). Analiza kliniczna opiera się na badaniu HAVEN 3 (badanie niezaślepienie), w którym EMI porównano z brakiem leczenia profilaktycznego (grupa C) w szerszej populacji pacjentów (powyżej 12 r.ż.) z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, którzy otrzymywali wcześniejsze epizodyczne („na żądanie”). Kryteria włączenia do badania HAVEN 3 nie odnosiły się do kwestii liczby krwawień podczas profilaktyki koncentratem czynnika VIII oraz braku możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII, braku skuteczności regularnie prowadzonej profilaktyki i braku tolerancji na koncentraty czynnika VIII. W opinii analityków Agencji brak danych klinicznych wysokiej jakości dla populacji zdefiniowanej zgodnie z UPL stanowi istotne ograniczenia analiz Wnioskodawcy (należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody). Wskazane powyżej ograniczenia uniemożliwiają określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego (w zakresie skut. i bezp.) we wnioskowanej populacji.

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

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

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce leku Hemlibra (emicizumab, EMI) stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, w ramach programu lekowego.

W ramach przeprowadzonej CCA Wnioskodawca porównał leczenie profilaktyczne za pomocą emicizumabu z brakiem profilaktyki krwawień. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

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

Biorąc pod uwagę przedłożoną analizę ekonomiczną Wnioskodawcy przeprowadzoną za pomocą CCA (uzasadnioną brakiem wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem), nie można na podstawie jej wyników wykonać kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

W ramach wyników zdrowotnych Wnioskodawca uwzględnił wyłącznie wyniki w postaci ABR. Nie uwzględniono wyników zdrowotnych wyrażonych za pomocą QALY lub LY.

Wyniki i koszty różniące stosowania EMI będą się ujawniały w ciągu całego życia chorego, natomiast Wnioskodawca przyjął dwuletni horyzont czasowy. Należy wskazać, iż brak jest wiarygodnych danych, które pozwoliłyby na modelowanie kosztów i efektów związanych z krwawieniami oraz komplikacjami z nich wynikającymi w populacji docelowej.

Weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała pewne ograniczenia. Wnioskodawca przyjął niekonserwatywne założenia względem jednorazowej dawki czynników VIII podawanych podczas krwawień. Takie założenie może rzutować na wyższy koszt komparatora.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (Narodowy Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Hemlibra (emicizumab) stosowanego w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u dorosłych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII w ramach proponowanego programu lekowego. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Hemlibra w przedstawionym wskazaniu.

Wnioskowana populacja docelowa, zdefiniowana poprzez zapisy UPL, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Hemlibra który może być stosowany u chorych w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII; bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje: ciężka postać choroby (FVIII < 1%), umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym we wszystkich grupach wiekowych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2024. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Hemlibra po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej odrębnej grupie limitowej co Wnioskodawca argumentował brakiem grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność co lek Hemlibra.

W oparciu o wyniki ankiet przyjęto, że liczba chorych kwalifikujących się do terapii zgodnie z kryteriami populacji docelowej to [redacted] powyżej 18 roku życia.

Rozpowszechnienie w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono [redacted]

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”) wskazują, że obecna liczba pacjentów w Polsce, którzy spełniają kryteria włączenia do UPL to odpowiednio: „Okolo 80”; „~ 80”; „około 120 osób” i „Okolo 100 pacjentów”.

W ramach AWB Wnioskodawcy przeszacowano koszty zastosowania czynników VIII w populacji docelowej, tym samym oszacowane koszty inkrementalne są niedoszacowane. Koszty EMI określono poprawnie.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego w kwestiach dotyczących monitorowania leczenia i badań przy kwalifikacji.

#### Uwagi analityków Agencji

W ramach wystąpienia udokumentowanych krwawień warto rozważyć sprecyzowanie zapisów i jednoznacznie wskazać, iż punkt a i b muszą być spełnione łącznie (jak w oryginalnym projekcie programu lekowego). Obecny zapis może sugerować, iż do programu mogą być włączani pacjenci, u których wystąpiło co najmniej sześć krwawień rocznie, bez odniesienia się do podpunktów wskazanych w punkcie b).

Zapisy programu nie definiują braku skuteczności leczenia emicizumabem (liczby i rodzaju krwawień).

Należy wskazać, iż zgodnie z ChPL Hemlibra wyniki poniższych badań krzepnięcia podlegają wpływowi emicizumabu:

- oznaczenie miana inhibitora czynnika krzepnięcia VIII;
- oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT).

W ChPL Hemlibra podano, że: *badania pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i mogą być stosowane w celu oceny parametrów krzepnięcia podczas leczenia (...).*

#### Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Wraz ze Zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o odpowiedź na następujące pytanie:

*„Czy zasadnym jest usunięcie z treści programu lekowego punktu z kryteriów kwalifikacji: „ii) brak możliwości prowadzenia długoterminowej profilaktyki koncentratem czynnika VIII z powodu udokumentowanych chorób towarzyszących, które w ocenie Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają przestrzeganie zalecanego schematu t.j: upośledzenie umysłowe, zaburzenia pamięci choroba Parkinsona, ślepota, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylnie”? Jeżeli nie, proszę o informacje, czy nie należałoby uwzględnić w tym punkcie innych schorzeń.*

W ramach AWA podjęto próbę odpowiedzi na wskazane kwestie biorąc pod uwagę charakterystykę ocenianego produktu leczniczego, odnalezione wytyczne kliniczne (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.4. „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”) oraz uzyskane opinie ekspertów klinicznych.

Większość ankietowanych ekspertów kliniczni wskazuje, na zasadność pozostawienia/modyfikacji wskazanego w pytaniu MZ kryterium kwalifikacji. ChPL Hemlibra i wytyczne kliniczne nie odnoszą się wprost do omawianej kwestii.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2019 roku wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu leczniczego Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi

oraz że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII. PHARMAC pozytywnie zaopiniował w 2023 roku wniosek o finansowanie emicizumabu.

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

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

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach przedłożonych analiz nie przedstawiono charakterystyki refundowanych technologii opcjonalnych tj. finansowanych ze środków publicznych koncentratów czynnika VIII dostępnych dla pacjentów dorosłych z ciężką hemofilią A bez inhibitora poprzez Narodowy Program Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (Narodowy Program)2. Powyższe potwierdza założenie AWB Wnioskodawcy, w którym przyjęto, iż wprowadzenie finansowania EMI wpłynie na zmniejszenie zastosowania koncentratów czynnika VIII we wnioskowanej populacji docelowej.</p>	NIE	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
<p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonego przeglądu nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi tj. finansowanych ze środków publicznych koncentratów czynnika VIII dostępnych dla pacjentów dorosłych z ciężką hemofilią A bez inhibitora poprzez Narodowy Program</p>	NIE	jw.
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywaną technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia krwawień. Dodatkowo zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 „(..) należy dążyć do przedstawiania wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (ang. quality adjusted life years; lata życia skorygowane o jakość), LY (ang. life years, lata życia) lub inne jednostki naturalne.”.</p>	TAK/NIE	W analizie uwzględniono koszty leczenia krwawień. W kwestii dot. wyników zdrowotnych w postaci QALY, Wnioskodawca wskazuje, iż: <i>nie dysponuje danymi, które pozwoliłyby na miarodajne przedstawienie efektu w postaci standardowych jednostek QALY lub LY, nie istnieje również wymóg formalny, aby wyniki zdrowotne były przedstawione w jednostkach QALY lub LY, charakterystycznych dla analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.</i>
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera: oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii; oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych oraz kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości EMI nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. finansowanych ze środków publicznych koncentratów czynnika VIII dostępnych dla pacjentów dorosłych</p>	NIE	Wnioskodawca wskazuje, że: <i>okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą z uwagi na brak istnienia innej technologii medycznej refundowanej w danym wskazaniu. W przypadku gdy nie ma takiej technologii, wówczas art. 13 ust. 3 nie będzie miał zastosowania.</i>  Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 5.2.2. „Wyniki analizy progowej”.



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
z ciężką hemofilia A bez inhibitora poprzez Narodowy Pogram) w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W związku z tym, iż 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 mobilność chorego, co wpływa bezpośrednio na pogorszenie jakości życia chorego; dodatkowo może nastąpić potrzeba przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych takich jak całkowita wymiana stawu – najczęściej w obrębie stawu kolanowego [APD Wnioskodawcy], w analizie ekonomicznej należy uwzględnić dożywni horyzont czasowy.	NIE	Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne

- ab. konf. Arcudi 2021** Arcudi S., Ciavarella A., Gualtierotti R. I in., Real-World Experience with Emicizumab Prophylaxis in the Milan Cohort: A Single-Center Experience 322. Disorders Of Coagulation Or Fibrinolysis: Clinical And Epidemiological, November 5, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35853212/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- ab. konf. Hay 2022** Hay C., Wall C., Xiang H. i in. Emicizumab prophylaxis in severe hemophilia A without inhibitors: outcome and indications from the UK hemophilia centre doctors' organisation. Haemophilia. 2022;28 PO054: s50-51. <https://abstracts.isth.org/abstract/emicizumab-prophylaxis-in-people-with-severe-haemophilia-a-without-inhibitors-outcomes-from-the-uk-haemophilia-centre-doctors-organisation/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- ab. konf. Mahlangu 2023** Mahlangu J., Jiménez-Yuste V., Ventriglia G., i in., Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for severe haemophilia a without FVIII inhibitors: efficacy and safety analyses from HAVEN 3&4, Haemophilia. 2023;29 (Suppl. 1):95-96. <https://www.emicizumabinfo.com/presentations/EAHAD-2023-poster-mahlangu-long-term-outcomes-with-emicizumab-prophylaxis.pdf> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- ab. konf. Wall 2023** Wall C., Xiang H., Palmer B. i in., Emicizumab prophylaxis in people with severe haemophilia A without inhibitors: outcomes from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, ISTH 2022 Congress OC 30.1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36811304/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- Blair 2019** Blair H.A., Emicizumab: A Review in Haemophilia A, Drugs 2019, 79(15):1697-1707. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542880/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- CADTH 2021** CADTH, Clinical Review Report: Emicizumab (Hemlibra): Hoffmann-La Roche Ltd: Indication: Bleeding prevention, hemophilia A [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Feb., CADTH Common Drug Reviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570372/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- Callaghan 2021** Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, i in. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021 Apr 22;137(16):2231-2242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512413/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- EMA 2019** EMA, Assessment report Hemlibra. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002, 2019, 1-180. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-epar-assessment-report-variation> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- Escobar 2023** Escobar M., Bullano M., Mokdad A.G., i in., A real-world evidence analysis of the impact of switching from factor VIII to emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors, Expert review of hematology 2023, VOL. 16, NO. 6, 467–474. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37114481/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- Escobar 2023a** Escobar M., Agrawal N., Chatterjee S., i in., Impact of switching prophylaxis treatment from factor VIII to emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors. J Med Econ. 2023 Jan-Dec;26(1):574-580. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36989380/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- Kempton 2021** Kempton C., Trask P., Parnes A., i in., Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors, Haemophilia. 2021;27:221–228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506955/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- Mahlangu 2018** Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, i in. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018 Aug 30;379(9):811-822. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1803550> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- Mahlangu 2024** Mahlangu J., Jimenez-Yuste V., Ventriglia G., Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies, Res Pract Thromb Haemost. 2024 Feb; 8(2): 102364. Published online 2024 Mar 1. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102364. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38559572/> [dostęp: 18.06.2024 r.]
- Reyes 2019** Reyes A, Révil C, Niggl M, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. Curr Med Res Opin. 2019 Dec;35(12):2079-2087. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355677/> [dostęp: 25.05.2024 r.]
- Rodriguez-Merchan 2019** Rodriguez-Merchan E.C., Valentino L.A., Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal, Haemophilia 2019, 25(1):11-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30431213/> [dostęp: 25.05.2024 r.]
- Skinner 2021** Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, i in. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia. 2021 Sep;27(5):854-865. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171159/> [dostęp: 18.06.2024r.]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BSH 2020** Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, British Journal of Haematology, 2020,190,684–695. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.16704> [dostęp: 13.06.2024 r.]
- MASAC 2022** Medical and Scientific Advisory Council. Recommendations on the use and management of emicizumab-kxwh (Hemlibra) for hemophilia A with and without inhibitors. MASAC Document #268 [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268\\_Emicizumab.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268_Emicizumab.pdf) [dostęp: 13.06.2024 r.]

<b>MASAC 2022</b>	Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning prophylaxis for hemophilia A and B with and without inhibitors. MASAC Document #267 <a href="https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267_Prophylaxis.pdf">https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267_Prophylaxis.pdf</a> [dostęp: 13.06.2024 r.]
<b>MASAC 2024</b>	Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Selected Disorders of the Coagulation System. MASAC Document 284 <a href="https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/MASAC-Products-Licensed.pdf">https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/MASAC-Products-Licensed.pdf</a> [dostęp: 13.06.2024 r.]
<b>PTHiT 2016</b>	Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., i inn. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii, Acta Haematologica Polonica, vol. 47, iss. 2, 2016, s. 86-114.
<b>WFH 2020</b>	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1–158. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.14046">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.14046</a> [dostęp: 13.06.2024 r.] polskie tłumaczenie: <a href="https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf">https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf</a> [dostęp: 13.06.2024 r.]

#### Pozostałe publikacje

<b>AWA Hemlibra OT.423.1.40.2023</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD -10: D66, D67)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.40.2023. Data ukończenia: 23 listopada 2023 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/132/AWA/132_AWA_OT.423.1.40.2023_Hemlibra_23.11.2023_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/132/AWA/132_AWA_OT.423.1.40.2023_Hemlibra_23.11.2023_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 12.06.2024 r.]
<b>ChPL Advate</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Advate. Data ostatniej aktualizacji: 29 listopad 2023 r. <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220224155071/anx_155071_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220224155071/anx_155071_pl.pdf</a>
<b>ChPL Hemlibra</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hemlibra. Data ostatniej aktualizacji: 29 kwietnia 2024 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 12.06.2024 r.]
<b>Narodowy Program</b>	Narodowy Program Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028. Warszawa, 2023 r. <a href="https://www.gov.pl/attachment/0dee76d0-45e8-4312-84b8-8c9148430587">https://www.gov.pl/attachment/0dee76d0-45e8-4312-84b8-8c9148430587</a> [dostęp: 12.06.2024 r.]
<b>Raport OT.422.0.1.2023a</b>	Opracowanie AOTMiT. Ocena zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII. OT.422.0.1.2023a. Data ukończenia: 02.06.2023 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/RPT/51_RPT_OT.422.0.1.2023a_Hemlibra_02.06.2023_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/RPT/51_RPT_OT.422.0.1.2023a_Hemlibra_02.06.2023_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 12.06.2024 r.]

## 14. Załączniki

- Zał. 1. 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. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Zał. 2. Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Zał. 3. Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Zał. 4. Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Zał. 5. Hemlibra® (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych powyżej 18 roku życia z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.2. Warszawa, 15.05.2024 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab).