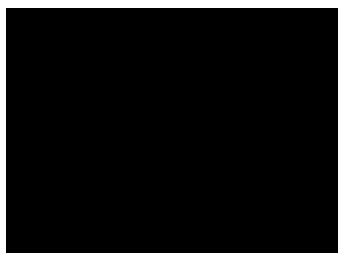




**EFANEZOKTOKOG ALFA (PRODUKT LECZNICZY ALTUVOCT®)
W LECZENIU I PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ
U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HEMOFILIĄ A**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, styczeń-marzec 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o. o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	24
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	24
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	24
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	25
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	26
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	27
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	29
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	30
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	31
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	34
2.9. SYNTEZA DANYCH	35
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	38
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	46
4.1. WSTĘP	46
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	47
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W LECZENIU I PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HEMOFILIĄ A	50
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA U PACJENTÓW W WIEKU PONIŻEJ 12 LAT W TERAPII HEMOFILII A	51
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU ≥ 12 LAT UPRIEDNIO LECZONYCH Z POWODU CIĘŻKIEJ HEMOFILII A	71
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W PORÓWNANIU DO EMICIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A	97
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W PORÓWNANIU DO OKTOKOGU ALFA W LECZENIU PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A	110
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA EFANEZOKTOKOGU ALFA	136
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EFANEZOKTOKOGU ALFA	138
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EFANEZOKTOKOGU ALFA	139
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	141
9. DYSKUSJA	143
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	155
11. WNIOSKI KOŃCOWE	159
12. BIBLIOGRAFIA	162
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW	169
14. ANEKS	174
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	174
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	182
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	182

14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .	183
14.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA EFANEZOKTOKOGU ALFA	196
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA EFANEZOKTOKOGU ALFA	201
14.7.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	211
14.8.	OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	228
14.9.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE	229
14.10.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	230
14.11.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	232
14.12.	TABELE POMOCNICZE	233
14.13.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”	239
14.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	242

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABR	ang. <i>Annual bleeding rate</i> ; Roczny wskaźnik krwawień
AE	ang. <i>Adverse event</i> ; Zdarzenie niepożądane
AjBR	Roczny wskaźnik krwawień do stawów
AK	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPCC	Aktywowane czynniki zespołu protrombiny
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APTT	ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> ; Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ASA	Kwas acetylosalicylowy
AsBR	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
bd	Brak danych
BMI	ang. <i>Body mass index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BU/ml	ang. <i>Bethesda Unit</i> ; Jednostki Bethesda
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EHL	ang. <i>Extended half-life</i> ; Wydłużony okres półtrwania (odnosi się do czynników krzepnięcia o wydłużonym okresie półtrwania)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESS	ang. <i>Effective sample size</i> ; Efektywna wielkość próby
EQ-5D-3L	ang. <i>EuroQoL 5-Dimension 3-Level</i> ; Pięciowymiarowy, trzypozomowy kwestionariusz do oceny jakości życia
FVIII	Czynnik krzepnięcia VIII

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
FVIII:c	Aktywność koagulacyjna czynnika krzepnięcia VIII
FAS	ang. <i>Full analysis set</i> ; Populacja objęta pełną analizą danych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
Haemo-QoL	ang. <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów chorych na hemofilię
Haem-A-QoL-PH	ang. <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia dorosłych pacjentów chorych na hemofilię
HVC	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
HIV	Ludzki wirus nabytego niedoboru odporności
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (zakres międzykwartylowy)
ISTH	ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IRR	ang. <i>Incidence rate ratio</i> ; Współczynnik częstości
j.m.	ang. <i>International units</i> ; Jednostki międzynarodowe
MAIC	ang. <i>Matching adjusted indirect comparison</i> ; Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (skorygowane o różnice w populacji)
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
mITT	ang. <i>modified Intention To Treat</i> ; Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
ml	Mililitr
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NE	ang. <i>Not estimable</i> ; Niemożliwe do oszacowania/nie oszacowano
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed To Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed To Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PGI	ang. <i>Patient Global Impression</i> ; Skala ogólnego wrażenia dotyczącego np. leczenia raportowanego przez pacjenta
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PROMIS	ang. <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> ; System informacji o wynikach zgłaszanych przez pacjenta
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
Q1W	Stosowanie leku raz w tygodniu
Q2W	Stosowanie leku raz na dwa tygodnie
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAE	ang. <i>Serious adverse event</i> ; Ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SHL	ang. <i>Short half-life</i> ; Krótki okres półtrwania (odnosi się do czynników krzepnięcia o krótkim okresie półtrwania)
TEAE	ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i> ; Zdarzenia nieporządane zaistniałe w trakcie leczenia
TJ	ang. <i>Target joint</i> ; Staw docelowy
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WFH	World Federation of Hemophilia
VWD	Choroba von Willebranda
VWF	Czynnik von Willebranda
XTEND-1	Badanie III fazy dotyczące zastosowanie efanezoktokogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów ≥ 12 roku życia
XTEND-Kids	Badanie III fazy dotyczące zastosowanie efanezoktokogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów < 12 roku życia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [82]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Altuvoc[®] (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [108].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [79], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [81] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [82];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą skali NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną), NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Na interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa), w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A wybrano następujące opcje terapeutyczne refundowane w ramach programu lekowego B.15 w Polsce, tj.:

- rekombinowany koncentrat czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania (ang. *standard half-life*; SHL) – oktokog alfa;
- emicizumab.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy następujące referencje:

- 2 rejestracyjne, wielośrodkowe, prospektywne, otwarte badania kliniczne fazy III przeprowadzone w populacji wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A:
 - badanie XTEND-Kids, do którego kwalifikowano dzieci do 12 roku życia (łącznie 74 pacjentów) [1]-[8];
 - badanie XTEND-1, do którego kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 12 lat (łącznie 158 pacjentów, w tym 25 nastolatków w wieku 12-17 lat) [9]-[26];

- 2 przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim efanezoktokogu alfa względem komparatorów, w populacji pacjentów od 12 roku życia z ciężką hemofilią A:
 - emicizumabu – Álvarez Román i wsp. 2024 [34]-[35];

- czynników VIII o standardowym i przedłużonym okresie półtrwania (w tym oktokogu alfa) – Klamroth i wsp. 2024 [31]-[32]/ Toso i wsp. 2023 [33];
- 2 badania pierwotne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania efanezoktokogu alfa w terapii pacjentów z ciężką hemofilią A:
 - Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] - I fazy, jednoramienne, jednoosrodkowe, otwarte, prospektywne, z porównaniem farmakokinetyki trzech preparatów czynnika VIII: oktokogu alfa, rurioktokogu alfa i efanezoktokogu alfa, w populacji dorosłych mężczyzn z ciężką hemofilią wcześniej leczonych;
 - Mistretta i wsp. 2024 [29] - opis pojedynczego przypadku 19-miesięcznego pacjenta z ciężką hemofilią A, leczonego efanezoktokogiem alfa w ramach profilaktyki krwawień, po uprzednim leczeniu oktokogiem alfa i rurioktokogiem alfa pegol;
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) [48], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. *European Public Assessment Report*; EPAR) opracowane przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) dla produktu leczniczego Altuvoc[®] [49], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*; RMP) dla produktu leczniczego Altuvoc[®] [50], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA), zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) [51];
- 1 opracowanie wtórne: analizę zbiorczą Bhagunde i wsp. 2022 [36], dotyczącą modelu farmakokinetyki populacyjnej dla efanezoktokogu alfa;
- 9 badań nieopublikowanych: NCT04398628 (ATHN Transcends) [37]-[38], NCT06716814 (LIBERTY) [39], NCT06579144 [40], NCT06716814 (PROTECT-ALT) [41], NCT05911763 [42], NCT05817812 (FREEDOM) [43], NCT04644575, 2020-002215-22 (XTEND-ed) [44]-[45], NCT06530030 (ACTIVITY) [46], NCT06752850 [47].

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów do 12 roku życia z ciężką hemofilią A

Zidentyfikowano jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy o akronimie XTEND-Kids [1]-[8], oceniające efekty stosowania efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki u dzieci w wieku <12 lat, uprzednio leczonych innymi czynnikami VIII z powodu ciężkiej hemofilii A. Łącznie 74 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania i rozpoczęło terapię z zastosowaniem efanezoktokogu alfa podawanym dożylnie, raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg m.c. w ramach profilaktyki, przez 52 tygodnie. W przebiegu badania dopuszczono również stosowanie efanezoktokogu alfa na żądanie w przypadku epizodów krwawienia lub u pacjentów poddawanych w trakcie badania poważnym zabiegom chirurgicznym (50 j.m./kg m.c., przy braku efektu kolejne 30 lub 50 j.m./kg).

W wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki w populacji pacjentów w wieku <12 lat z ciężką hemofilią A:

- u żadnego z pacjentów nie doszło do wytworzenia inhibitora czynnika VIII w trakcie badania;
- w populacji FAS (ang. *full analysis set*) mediana średniego rocznego wskaźnika krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR) leczonych wyniosła 0,00 [IQR: 0; 1,02], a oszacowany na podstawie modelu średni ogólny roczny ABR [95% CI] ukształtował się na poziomie 0,89 [0,56; 1,42]. Szacunkowy średni roczny wskaźnik krwawień do stawów wynosił 0,59 [95% CI: 0,27; 1,28], roczna częstość krwawień samoistnych wynosiła 0,16 [95% CI: 0,08; 0,30];
- w analizie wrażliwości² mediana średniego rocznego wskaźnika krwawień (ABR) leczonych wyniosła 0,00 [IQR: 0; 1,02], a oszacowany na podstawie modelu średni ogólny roczny ABR [95% CI] ukształtował się na poziomie 0,61 [0,42; 0,90].

¹ Wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę efanezoktokogu alfa.

² z wykluczeniem jednego uczestnika z historią krwawienia z powodu urazu stawu biodrowego, który nie był leczony zgodnie z protokołem badania. Szczegółowe dane odnośnie przebiegu leczenia tego pacjenta przedstawiono w referencji [1].

Szacunkowy średni roczny wskaźnik krwawień do stawów wynosił 0,30 [0,16; 0,57] a roczna częstość krwawień samoistnych wynosiła 0,16 [0,08; 0,31];

- u 63,5% pacjentów nie odnotowano jakichkolwiek krwawień wymagających leczenia, u 87,8% żadnych krwawień spontanicznych a u 82,4% żadnych krwawień do stawów (podobne odsetki pacjentów bez krwawień odnotowano w populacji FAS jak i w analizie wrażliwości);
- w populacji FAS odnotowano 64 epizody krwawienia poddane leczeniu (43 w analizie wrażliwości); 81,3% (95% w analizie wrażliwości) wszystkich epizodów ustąpiło po pierwszym wstrzyknięciu efanezoktokogu alfa; odpowiedź na leczenie w przypadku 97% wstrzyknięć oceniono jako doskonałą lub dobrą;
- u dwóch pacjentów poddanych poważnemu zabiegowi chirurgicznemu hemostatyczne odpowiedzi na leczenie zostały określone przez badacza lub chirurga za doskonałe;
- wartość średniego (SD) ogólnego wyniku HJHS (ang. *Hemophilia Joint Health Score*) w 52 tygodniu uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej o -0,6 (SD=6,0) punktu, co wskazuje na redukcję zmian chorobowych w stawach;
- zaobserwowano zmniejszenie średniego wyniku w kwestionariuszu Haemo-QoL (ang. *Haemophilia Quality of Life Questionnaire*), co wskazuje na poprawę jakości życia;
- wszyscy opiekunowie (n=19; 100%) wolili efanezoktokog alfa od poprzedniego leczenia hemofilii swoich dzieci; 94,7% było „bardzo zadowolonych”, a 5,3% było „zadowolonych” z leczenia wnioskowaną interwencją;
- wszyscy opiekunowie zauważyli pozytywny wpływ terapii na codzienne życie i funkcjonowanie swojego dziecka, przy czym 94,7% opiekunów zgłosiła, że leczenie efanezoktokogiem alfa poprawiło nastrój i emocje ich dziecka;
- średnia geometryczna końcowego okresu półtrwania efanezoktokogu alfa [95% CI] wyniosła 40 godzin [38,5;41,5] ogółem. Średni geometryczny odzysk przyrostowy [95% CI] wyniósł ogółem 2,42 j.m./dl na j.m./kg [2,19; 2,67];
- średnia aktywność czynnika VIII wynosiła >40 j.m./dl (a więc w zakresie prawidłowym lub zbliżonym do prawidłowego) przez 3 dni, >15 j.m./dl przez ~5 dni i >10 j.m./dl przez ~7 dni w stanie stacjonarnym.

Podsumowanie kluczowych danych dotyczących skuteczności klinicznej efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – badanie XTEND-Kids [1]-[8].

Punkt końcowy		Efanezoktokog alfa (wszyscy pacjenci niezależnie od wieku)
Wytworzenie inhibitora (przeciwciała neutralizującego) przeciwko czynnikowi VIII (95% CI) - % [główny punkt końcowy]		0% (0-5)
Krwawienia jakiegokolwiek leczenia	Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	Populacja FAS: 0,89 [0,56; 1,42] Analiza wrażliwości [^] : 0,61 [0,42; 0,90]
	Mediana ABR [IQR]	Populacja FAS: 0,00 (0,00; 1,02) Analiza wrażliwości [^] : 0,00 (0,00; 1,02)
	Pacjenci bez krwawień, n (%)	Populacja FAS: 47 (63,5%) Analiza wrażliwości [^] : 47 (64%)
Spontaniczne krwawienia	Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	Populacja FAS: 0,16 [0,08; 0,30] Analiza wrażliwości [^] : 0,16 [0,08; 0,31]
	Mediana ABR [IQR]	Populacja FAS: 0,00 (0,00; 0,00) Analiza wrażliwości [^] : 0,00 (0,00; 0,00)
	Pacjenci bez krwawień, %	Populacja FAS: 65 (87,8%) Analiza wrażliwości [^] : 64 (88%)
Krwawienia do stawów	Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	Populacja FAS: 0,59 [0,27-1,28] Analiza wrażliwości [^] : 0,30 [0,16; 0,57]
	Mediana ABR [IQR]	Populacja FAS: 0,00 (0,00-0,00) Analiza wrażliwości [^] : 0,00 (0,00; 0,00)
	Pacjenci bez krwawień, %	Populacja FAS: 61 (82,4%) Analiza wrażliwości [^] : 61 (84%)
Całkowita liczba leczonych epizodów krwawienia		Populacja FAS: 64

Punkt końcowy	Efanezoktokog alfa (wszyscy pacjenci niezależnie od wieku)
	Analiza wrażliwości [^] : 43
Epizody krwawienia wyleczone 1 dawką efanezoktokogu alfa, n (%)	Populacja FAS: 52 (81,3%) Analiza wrażliwości [^] : 41 (95%)
Odpowiedź na leczenie w przypadku epizodów krwawienia – doskonała lub dobra, n (%)	Populacja FAS: 39 (97,5%) Analiza wrażliwości [^] : 36 (97%)
Zmiana średniej (SD) wartości w skali HJHS w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej [pkt]	-0,6 (6,0)
Farmakokinetyka (N=37)	
Okres półtrwania, godziny	40,0 [38,5; 41,5]
Maksymalne stężenie, j.m./dl	122 [110; 135]
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia, godziny	0,44 [0,32; 0,61]
Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie w okresie podawania leku, godzina x j.m./dl	6890 [6470; 7340]

ABR – roczny wskaźnik krwawień; FAS – ang. full analysis set; HJHS – Hemophilia Joint Health Score; SD – odchylenie standardowe
[^] z wykluczeniem jednego uczestnika z historią krwawienia z powodu urazu stawu biodrowego, który nie był leczony zgodnie z protokołem badania. Szczegółowe dane odnośnie przebiegu leczenia tego pacjenta przedstawiono w referencji [1].

Podczas terapii efanezoktokogiem alfa w ramach profilaktyki w populacji pacjentów w wieku <12 lat z ciężką hemofilią A:

- u 62 pacjentów (84%) odnotowano zdarzenia niepożądane, w większości przypadków nieciężkie;
- u 12% wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, ale żadne z nich nie zostało ocenione jako związane z zastosowaniem efanezoktokogu alfa;
- nie odnotowano zgonów, przypadków przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych czy przypadków reakcji alergicznych (w stopniu nasilenia 3 lub wyższym) lub anafilaksji;
- do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (u $\geq 10\%$ uczestników) należały: pozytywny wynik testu na zakażenie wirusem SARS-CoV-2, infekcja górnych dróg oddechowych oraz gorączka.

Podsumowanie kluczowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - populacja FAS – badanie XTEND-Kids [1]-[8].

Punkt końcowy	Pacjenci ogółem, N=74
Zdarzenia niepożądane ogółem, n	255
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane, n (%)	62 (84%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 działanie niepożądane efanezoktokogu alfa*, n (%)	3 (4%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	9 (12%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie działanie niepożądane efanezoktokogu alfa*, n (%)	0 (0%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane istotne medycznie (stanowiące przedmiot szczególnego zainteresowania), n (%)	1 (1%)
Zdarzenie niepożądane skutkujące przerwaniem terapii, n (%)	0 (0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, n (%)	0 (0%)

*W ocenie badacza związane z zastosowaniem efanezoktokogu alfa.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów od 12 roku życia z ciężką hemofilią A

Zidentyfikowano wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy o akronimie XTEND-1 [9]-[26], oceniające efekty stosowania efanezoktokogu alfa u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, uprzednio leczonych (głównie innymi preparatami czynnika VIII) z powodu ciężkiej hemofilii A.

Łącznie 159 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania i rozpoczęło terapię z zastosowaniem efanezoktokogu alfa w jednej z grup:

- 133 pacjentów w grupie A: efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg raz w tygodniu w ramach leczenia profilaktycznego przez 52 tygodnie,
- 26 pacjentów w grupie B: efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg w schemacie leczenia na żądanie przez 26 tygodni, a następnie efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg raz w tygodniu w leczeniu profilaktycznym przez kolejne 26 tygodni [9].

W przebiegu badania dopuszczono również stosowanie efanezoktokogu alfa na żądanie w przypadku epizodów krwawienia lub u pacjentów poddawanych w trakcie badania poważnym zabiegom chirurgicznym (50 j.m./kg m.c., przy braku efektu kolejne 30 lub 50 j.m./kg).

W wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki (grupa A) w populacji pacjentów w wieku >12 lat z ciężką hemofilią A:

- mediana rocznego wskaźnika epizodów krwawień wyniosła 0,00 [IQR: 0 0; 1,04], a szacowany średni wskaźnik epizodów krwawień [95% CI] ukształtował się na poziomie 0,71 [0,52; 0,97], zatem efanezoktokog został uznany za skuteczną interwencję;
- odpowiedź na leczenie krwawień we wszystkich przypadkach została przez lekarzy oceniona jako „doskonała” lub „skuteczna”;
- u 65% pacjentów z możliwymi do oceny danymi nie wystąpiły żadne epizody krwawienia.

Podsumowanie kluczowych danych ze skuteczności klinicznej efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie, w grupie A z badania XTEND-1 [9]-[26].

Punkt końcowy		Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa (N=133)
Krwawienia leczone [główny punkt końcowy]	Średnia ABR oszacowana w oparciu o model [95% CI] (SD)	0,71 [0,52; 0,97]
	Średnia obserwowana liczba ABR (SD)	0,71 (1,43)
	Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 1,04)
	Pacjenci bez krwawień, n (%)	86 (65%)
Spontaniczne krwawienia	Średnia liczba ABR (SD)	0,29 (0,73)
	Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)
	Pacjenci bez krwawień, n (%)	107 (80%)
Krwawienia do stawów	Średnia liczba ABR [95% CI]	0,52 (1,09)
	Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 1,02)
	Pacjenci bez krwawień, n (%)	96 (72%)

IQR – zakres międzykwartyłowy.

Przejsie z standardowej profilaktyki z wykorzystaniem czynnika VIII w grupie A na profilaktykę z zastosowaniem efanezoktokogu alfa wiązało się z istotną statystycznie redukcją średniego rocznego wskaźnika epizodów krwawień z 2,96 na 0,69, co w praktyce wiązało się ze zmniejszeniem jego wartości o 77%. Oznacza to, w kontekście rozpatrywanego punktu końcowego, wyższą skuteczność efanezoktokogu alfa od standardowo stosowanej profilaktyki.

W wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa w porównaniu z terapią przed włączeniem do badania XTEND-1 wykazano również istotną statystycznie:

- redukcję poszczególnych kategorii krwawień, w tym krwawień do stawów, spontanicznych krwawień czy spontanicznych krwawień do stawów. Analogiczne zależności wykazano również w subpopulacji pacjentów leczonych czynnikami VIII o standardowym okresie półtrwania jak i wydłużonym okresie półtrwania;
- redukcję tygodniowej częstotliwości zastrzyków i zużycia czynnika VIII.

W subpopulacji leczonej wcześniej czynnikami VIII o standardowym okresie półtrwania redukcja ABR w wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa była liczbowo większa niż w populacji leczonej czynnikami VIII o wydłużonym okresie półtrwania.

Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - wartości ABR w grupie A przed udziałem w badaniu i po wdrożeniu profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa - badanie XTEND-1 [9]-[26].

Punkt końcowy	Grupa A – przed udziałem w badaniu	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa
Jednostkowe porównanie rocznego wskaźnika epizodów krwawień		
Średnia liczba ABR [95% CI], na podstawie modelu	2,96 [2,00-4,37]	0,69 [0,43;1,11]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-2,27 [-3,44; -1,10]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,23 [0,13-0,42]	
Wartość p *	< 0,001	
Jednostkowe porównanie rocznego wskaźnika epizodów krwawień do stawów		
Średnia liczba ABR [95% CI]	1,99 [1,27; 3,10]	0,44 [0,28; 0,71]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-1,55 [-2,46; -0,64]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,22 [0,12; 0,43]	
Wartość p	<0,0001	
Jednostkowe porównanie rocznego wskaźnika epizodów spontanicznych krwawień		
Średnia liczba ABR [95% CI]	1,53 [1,02; 2,28]	0,32 [0,20; 0,52]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-1,20 [-1,84; -0,57]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,21 [0,11; 0,40]	
Wartość p	<0,0001	
Jednostkowe porównanie rocznego wskaźnika epizodów spontanicznych krwawień do stawów		
Średnia liczba ABR [95% CI]	0,17 [0,77; 1,76]	0,24 [0,15; 0,40]

Punkt końcowy	Grupa A – przed udziałem w badaniu	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-0,93 [-1,42; -0,43]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,21 [0,11; 0,40]	
Wartość p	<0,0001	

ABR – roczny wskaźnik krwawień, IQR – przedział międzykwartylowy, CI – przedział ufności

* wartość p odnosząca się do hipotezy zerowej zakładającej, że wskaźnik profilaktyki efanezoktokogiem alfa w porównaniu z profilaktyką przed badaniem jest równy 1.

W wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa w ramach leczenia na żądanie a następnie w ramach profilaktyki (grupa B) w populacji pacjentów w wieku >12 lat z ciężką hemofilią A:

- roczny wskaźnik krwawień zmniejszył się po przejściu pacjentów z leczenia efanezoktokogiem alfa na żądanie na leczenie profilaktyczne ze średnio 21,42 do 0,69;
- odsetek pacjentów, którzy nie raportowali występowania krwawień wzrósł z 0% podczas leczenia na żądanie do 76,9% podczas stosowania efanezoktokogu alfa raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg m.c.;
- w wyniku leczenia profilaktycznego efanezoktokogiem alfa, odsetek pacjentów bez krwawień spontanicznych oraz bez krwawień do stawów wynosił odpowiednio 85% i 81%.

Podsumowanie skuteczności klinicznej efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - roczny wskaźnik krwawień (ABR) w grupie B - badanie XTEND-1 [9]-[26].

Punkt końcowy	Grupa B – leczenie na żądanie efanezoktokogiem alfa (N=26)	Grupa B – leczenie profilaktyczne efanezoktokogiem alfa (N=26)
Krwawienia		
Średnia liczba ABR (SD)	21,42 (7,41)	0,69 (1,35)
Pacjenci bez krwawień, %	0	76,9%
Spontaniczne krwawienia		
Średnia liczba ABR (SD)	15,87 (9,28)	0,45 (1,13)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	1 (4%)	22 (85%)
Krwawienia do stawów		
Średnia liczba ABR [95% CI]	17,45 (7,31)	0,61 (1,33)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	0 (0%)	21 (81%)

W wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa w ramach leczenia profilaktycznego (grupa A) oraz na żądanie a następnie w ramach profilaktyki (grupa B) w populacji pacjentów w wieku >12 lat z ciężką hemofilią A:

- odnotowano łącznie 362 przypadki krwawienia, przy czym większość z nich (n=268) dotyczyła pacjentów z grupy B będących w trakcie leczenia efanezoktokogiem alfa na żądanie;
- pojedyncze podanie dawki efanezoktokogu alfa (50 j.m./kg m.c.) podczas wystąpienia krwawienia w 97% przypadków krwawień okazało się być wystarczające do jego zatrzymania. Spośród 334 leczonych efanezoktokogiem alfa krwawień poddanych ocenie, w przypadku 95% z nich odpowiedź na leczenie efanezoktokogiem alfa doskonałą lub dobrą;
- hemostatyczna odpowiedź na przedoperacyjne podanie efanezoktokogu alfa we wszystkich przypadkach została oceniona przez badacza lub chirurga jako doskonała; a 91,7% pacjentów otrzymało przedoperacyjnie jedną dawkę efanezoktokogu alfa;
- ogólny średni wynik HJHS w grupie A w 52 tygodniu badania uległa istotnej poprawie w stosunku do wartości wyjściowej,

co wskazują na redukcję uszkodzenia stawów;

- u wszystkich 14 pacjentów z obecnością wyjściowo stawów docelowych, w wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa stwierdzono ustąpienie krwawień do stawów docelowych;
- wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia (wyników uzyskiwanych w kwestionariuszu Haem-A-QoL) w stosunku do wartości wyjściowych ($p < 0,001$);
- wykazano istotną statystycznie ($p = 0,03$) redukcję nasilenia bólu w 52 tygodniu w kwestionariuszu PROMIS w porównaniu z wartościami wyjściowymi; redukcja nasilenia bólu była również klinicznie istotna;
- 52. tygodniu 20,9% pacjentów zgłosiło poprawę w domenie bólu/dyskomfortu w kwestionariuszu EQ-5D-5L;
- zaobserwowano trend do poprawy aktywności dobowej również na podstawie danych z aktygrafii;
- średnia geometryczna [95% CI] okresu półtrwania wyniosła 47 godzin [42,3; 52,2], a klirensu w stanie stacjonarnym 0,439 ml/godz./kg [0,39;0,49]. Wartości średniej geometrycznej [95% CI] dla maksymalnej aktywności czynnika VIII przyjęły wartości 151 j.m./dl [137; 167];
- podanie raz w tygodniu profilaktycznej dawki efanezoktokogu alfa (50 j.m./kg m.c.) zapewniało utrzymywanie się średniej aktywności czynnika VIII na poziomie > 40 j.m./dl przez około 4 dni po podaniu dawki i na poziomie > 15 j.m./dl w 7 dniu po podaniu;
- w przeprowadzonym wywiadzie (w grupie 29 pacjentów) dotyczącym odczuć sprzed i po rozpoczęciu leczenia efanezoktokogiem alfa:
 - 55,2% uczestników zgłosiło „dużą poprawę” objawów w stawach w wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa;
 - 89,3% uczestników zgłosiło znaczącą poprawę bólu stawów po przejściu na efanezoktokog alfa;
 - większość uczestników (96,6%) była „całkiem” lub „bardzo zadowolona” z profilaktyki efanezoktokogiem alfa;
 - wielu uczestników zgłosiło również poprawę wykraczającą poza ból i funkcjonowanie fizyczne, zauważając mniejsze zmęczenie, większą swobodę i wygodniejsze leczenie;
 - uczestnicy opisali poprawę objawów choroby, poprawę funkcji fizycznych i zmniejszenie lub całkowite wyeliminowanie krwawień jako kluczowe czynniki w swoich ocenach zadowolenia;
 - wszyscy uczestnicy preferowali profilaktykę efanezoktokogiem alfa w porównaniu z poprzednimi metodami leczenia hemofilii.

Podsumowanie kluczowych danych dotyczących skuteczności klinicznej efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - grupy A oraz B - badanie XTEND-1 [9]-[26].

Punkt końcowy	Grupa A	Grupa B	
	Schemat profilaktyczny	Schemat na żądanie	Schemat profilaktyczny
Liczba dawek efanezoktokogu alfa wymaganych do zatrzymania epizodu krwawienia, mediana (IQR)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)
Całkowita dawka efanezoktokogu alfa wymagana do zatrzymania epizodu krwawienia, mediana (IQR) [j.m./kg]	51,00 (50,00-52,42)	50,93 (50,03-51,47)	50,30 (40,00-51,42)
Doskonała ogólna odpowiedź na leczenie efanezoktokogiem alfa, w ocenie lekarza, (%) - doskonała	95,7%	96,1%	93,2%
Doskonała odpowiedź na przedoperacyjne podanie efanezoktokogu alfa, n (%)	12 (100%), N=12		
Pacjenci z jednym podaniem okołoperacyjnym efanezoktokogu alfa, n/N (%)	11/12 (91,7%)		
Średnia (liczona metodą najmniejszych kwadratów) zmiana wyniku w HJHS w 52 tygodniu względem wartości wyjściowych, [95% CI]	-1,54 [-2,70;-0,37], N=107 P*=0,0101	-4,1 [-7,94;-0,25], N=22 P*=0,0382	

Punkt końcowy	Grupa A	Grupa B	
	Schemat profilaktyczny	Schemat na żądanie	Schemat profilaktyczny
Krwawienia do stawów docelowych u pacjentów ze stawami docelowymi w momencie włączenia do badania, n	0		
Zmiana wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL-PH w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej [Obserwowana średnia zmiana, pkt (SD)]	-6,79 (18,59); P=< 0,001	-	
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PROMIS (nasilenia bólu) w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej [Obserwowana średnia zmiana, pkt (SD)]	-0,21 (1,20) P=0,03	-	
Wytworzenia inhibitora czynnika VIII podczas udziału w badaniu, n (%)	0 (0%)		
Farmakokinetyka, N=17			
Okres półtrwania, godz.	47,0 [42,3; 52,2]		
Maksymalne stężenie, j.m./dl	151 [137;167]		
Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie w okresie stosowania leku, godz. x j.m./dl	11500 [10200; 13000]		
Klirens, ml/godz./kg	0,439 [0,390; 0,493]		
Ocena leczenia efanezoktokogiem alfa w porównaniu w wcześniejszymi terapiami na podstawie wywiadów z pacjentami, N=29			
„Duża poprawa” objawów w stawach w wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa, n (%)	16 (55,2%)		
Znaczącą poprawa bólu stawów po przejściu na efanezoktokog alfa, n (%)	25 (89,3%)		
Poprawa w co najmniej jednej kategorii kwestionariusza Haem-A-QoL PH podczas stosowania efanezoktokogu alfa, n (%)	26 (89,7%)		
Satysfakcja z leczenia efanezoktokogiem alfa, n (%)	Całkiem satysfakcjonujące: 3 (10,3%) Bardzo satysfakcjonujące: 24 (82,8%)		
Preferowanie efanezoktokogu alfa względem wcześniejszych terapii, n (%)	29 (100%)		

IQR – zakres międzykwartylowy; j.m. – jednostki międzynarodowe; HJHS - Hemophilia Joint Health Score; Haem-A-QoL-PH Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (aktywność fizyczna); * dla zmiany w 52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych.

Podczas terapii efanezoktokogiem alfa w populacji pacjentów w wieku >12 lat z ciężką hemofilią A:

- u 77% pacjentów odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 9% wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane;
- nie odnotowano ciężkich reakcji alergicznych, anafilaksji lub incydentów zakrzepowo-zatorowych;
- jeden pacjent zmarł z powodu raka trzustki niezwiązanego z zastosowanym leczeniem;
- 1% pacjentów przerwał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych;
- wśród najczęściej występujących (zgłaszanych przez > 5% pacjentów) zdarzeń niepożądanych zidentyfikowano: bóle głowy (20%), bóle stawów (16%), upadki (10%) i bóle pleców (6%).

Podsumowanie kluczowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie grupy A oraz B - badanie XTEND-1 [9]-[26].

Punkt końcowy	Pacjenci ogółem, N=159
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane, n (%)	123 (77%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	15 (9%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci pacjenta, n (%)	1 (1%)
Zdarzenie niepożądane skutkujące przerwaniem terapii, n (%)	2 (1%)
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, n (%)	0 (0%)

Analiza efektywności klinicznej efanezoktokogu w porównaniu pośrednim do oktokogu alfa w populacji pacjentów ≤ 12 lat z ciężką hemofilią A

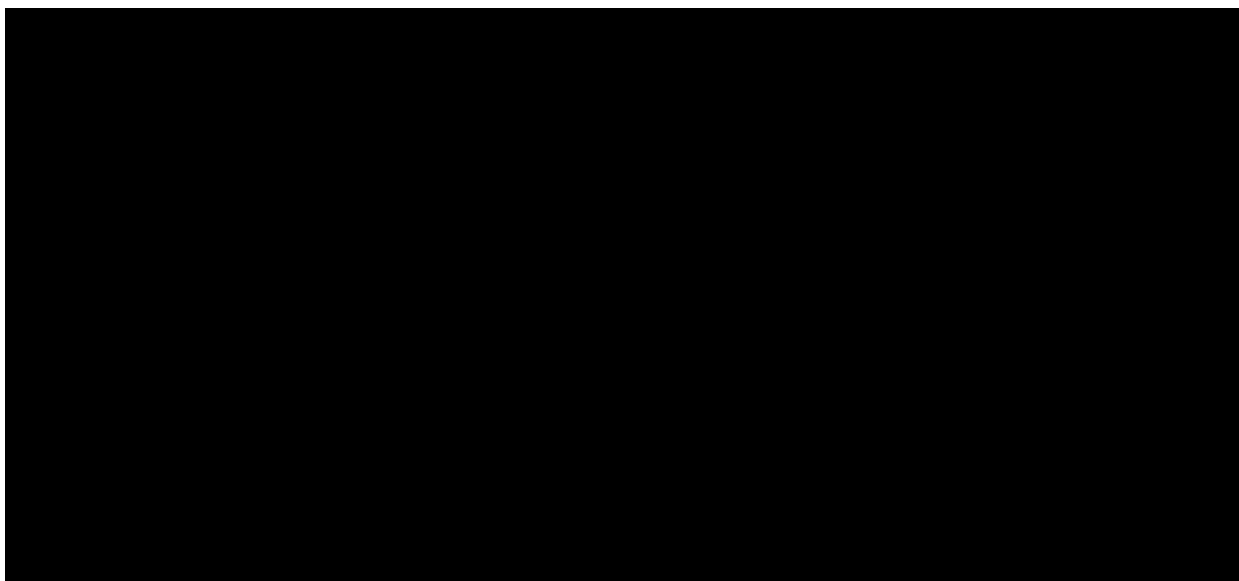
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

³ Produkt leczniczy Kovaltry[®]



Analiza efektywności klinicznej efanezoktokogu w porównaniu pośrednim do emicizumabu w populacji pacjentów > 12 lat z ciężką hemofilią A

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie efanezoktokogu alfa względem emicizumabu w populacji pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A. Zidentyfikowano natomiast przegląd systematyczny Álvarez Román 2024 [34]-[35] z niezakotwiczonym porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji (MAIC) efanezoktokogu alfa względem emicizumabu w populacji pacjentów w wieku >12 lat z ciężką hemofilią A. W porównaniu wykorzystano indywidualne dane pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa z badania XTEND-1 [9]-[26] oraz zagregowane dane z badania HAVEN 3 dla emicizumabu.

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji wskazują, że zastosowanie efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów z hemofilią A wiąże się z:

- **istotnie statystycznie:**
 - **niższym rocznym wskaźnikiem jakichkolwiek krwawień, jakichkolwiek leczonych krwawień jak również leczonych krwawień do stawów względem emicizumabu stosowanego raz w tygodniu, po uprzedniej profilaktyce czynnikami VIII;**
 - **niższym rocznym wskaźnikiem jakichkolwiek krwawień względem emicizumabu stosowanego raz w tygodniu lub dwa razy w tygodniu, po uprzednim leczeniu na żądanie;**
 - **większą poprawą zdrowia stawów oraz wyniku ogólnego w skali HJHS względem emicizumabu stosowanego raz w tygodniu, po uprzedniej profilaktyce lub leczeniu na żądanie czynnikami VIII;**
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie:
 - rocznego wskaźnika leczonych krwawień spontanicznych względem emicizumabu stosowanego raz w tygodniu, po uprzedniej profilaktyce czynnikami VIII (ale widoczny trend na korzyść efanezoktokogu alfa);
 - rocznego wskaźnika jakichkolwiek leczonych krwawień, krwawień spontanicznych czy dostawowych względem emicizumabu stosowanego raz w tygodniu lub dwa razy w tygodniu, po uprzednim leczeniu na żądanie (ale widoczny trend na korzyść efanezoktokogu alfa, za wyjątkiem krwawień spontanicznych).

Podsumowanie wyników porównania pośredniego z dopasowaniem populacji efanezoktokogu alfa z emicizumabem na podstawie badania HAVEN 3, w populacji pacjentów >12 roku życia z hemofilią A [34]. Kolorem ciemnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść efanezoktokogu alfa, a kolorem jasnozielonym – trend na korzyść efanezoktokogu alfa.

Punkt końcowy	Wyniki porównania pomiędzy efanezoktokogiem alfa (XTEND-1) a emicizumabem (HAVEN3)			
	Emicizumab raz w tygodniu (uprzednio schemat profilaktyczny)	Emicizumab raz w tygodniu (uprzednio schemat na żądanie)	Emicizumab dwa razy w tygodniu (uprzednio schemat na żądanie)	Emicizumab raz w tygodniu (uprzednio schemat profilaktyczny lub na żądanie)
ABR (jakiegokolwiek krwawienia) (IRR)	0,32 [0,19; 0,56]	0,34 [0,12; 0,95]	0,28 [0,10; 0,81]	-
ABR (jakiegokolwiek leczonych krwawienia) (IRR)	0,50 [0,29; 0,86]	0,46 [0,16; 1,37]	0,47 [0,15; 1,44]	-
ABR (lezione krwawienia spontaniczne) (IRR)	0,62 [0,25; 1,50]	0,45 [0,11; 1,89]	1,35 [0,30; 6,18]	-
ABR (lezione krwawienia dostawowe) (IRR)	0,48 [0,24; 0,95]	0,59 [0,18; 1,49]	0,63 [0,17; 2,29]	-
Wynik ogólny HJHS (MD)	-	-	-	-2,37 [-4,36; -0,39]
Zdrowie stawów HJHS (MD)	-	-	-	-2,06 [-3,97; -0,14]

MD – średnia różnica, IRR – współczynnik częstości występowania, ABR – roczny wskaźnik krwawień, HJHS – Hemophilia Joint Health Score.

Analiza efektywności klinicznej efanezoktokogu w porównaniu pośrednim do oktokogu alfa w populacji pacjentów >12 lat z ciężką hemofilią A

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie efanezoktokogu alfa względem oktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A. Zidentyfikowano natomiast przegląd systematyczny Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33], w którym przedstawiono porównanie efanezoktokogu alfa z VIII czynnikami krzepnięcia o standardowym (SHL, w tym oktokogiem alfa) i wydłużonym okresie półtrwania (EHL), w populacji mieszanej pacjentów z >12 lat z ciężką hemofilią A. W porównaniu wykorzystano indywidualne dane pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa z badania XTEND-1 [9]-[26] oraz zagregowane dane pacjentów z badań dla oktokogu alfa (Valentino 2012 dla produktu Advate^{®4} oraz LEOPOLD I i II dla produktu Kovaltry^{®5}).

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji wskazują, że zastosowanie efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów z hemofilią A wiąże się z:

- **istotnie statystyczną niższą częstością** występowania jakiegokolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych) a także leczonych krwawień, w porównaniu z obydwooma schematami stosowania oktokogu alfa (Advate[®]) w ramach profilaktyki, tj. co drugi dzień jak i w schemacie dopasowanym do farmakokinetyki;
- **istotnie statystyczną niższą częstością** występowania jakiegokolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych), spontanicznych krwawień jak również krwawień do stawów w porównaniu do stosowania oktokogu alfa (Kovaltry[®]) w ramach profilaktyki.

⁴ Refundowany w Polsce.

⁵ Nierefundowany w Polsce.

Podsumowanie wyników porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) dla efanezoktokogu alfa i komparatorów - oktokogu alfa (czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania) [31]. Kolorem ciemnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść efanezoktokogu alfa.

Badanie, ramię	ABR (MD) [95% CI]		AsBR (MD) [95% CI]	AjBR (MD) [95% CI]
	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia		
Efanezoktokog alfa vs. Oktokog alfa (Advate®)				
Valentino 2012, schemat profilaktyczny (co 2 dzień)	-2,89 [-4,91; -0,87]	-1,35 [-1,81; -0,89]	-	-
Valentino 2012, schemat profilaktyczny dostosowany do farmakokinetyki (co 3 dzień)	-3,99 [-5,72; -2,26]	-1,70 [-2,08; -1,32]	-	-
Efanezoktokog alfa vs. Oktokog alfa (Kovaltry®)				
LEOPOLD I, A i B	-2,97 [-4,28; -1,67]	-	-2,23 [-3,10; -1,35]	-2,67 [-3,85; -1,49]
LEOPOLD II, B (dwa razy w tygodniu)	-5,70 [-8,37; -3,03]	-	-4,52 [-7,14; -1,90]	-5,16 [-7,72; -2,60]
LEOPOLD II, C (trzy razy z tygodniu)	-4,30 [-6,59; -2,01]	-	-2,62 [-4,34; -0,90]	-3,53 [-5,69; -1,37]

ABR – roczny wskaźnik krwawień, MD – średnia różnica, AsBR – roczny wskaźnik spontanicznych krwawień; AjBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów.

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki 2 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania efanezoktokogu alfa w terapii pacjentów z ciężką hemofilią A: badania I fazy Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28], którego głównym celem było porównanie farmakokinetyki trzech preparatów czynnika VIII: oktokogu alfa, rurioktokogu alfa i efanezoktokogu alfa, w populacji dorosłych mężczyzn z ciężką hemofilią, wcześniej leczonych dowolnym rekombinowanym i/lub osoczopochodnym czynnikiem VIII i/lub produktami krioprecypitatu oraz badania Mistretta i wsp. 2024 [29] będącego opisem przypadku 19-miesięcznego pacjenta z ciężką hemofilią A, leczonego efanezoktokogiem alfa w ramach profilaktyki krwawień, po uprzednim leczeniu innymi czynnikami VIII, wskazują, że:

- efanezoktokog alfa w porównaniu z oktokogiem alfa cechuje się kilkukrotnie dłuższym okresem półtrwania i ekspozycji, z jednocześnie wyższą stałą aktywnością czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (>40 j.m./dl) do 4 dni po podaniu dawki i na poziomie >10 j.m./dl siódmego dnia po podaniu dawki;
- wnioskowana interwencja ogranicza liczbę krwawień i jest dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa

Dane z referencji uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa, dotyczące stosowania efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki lub z powodu krwawień w populacji pacjentów pediatrycznych i dorosłych z hemofilią A, leczonych wcześniej czynnikiem VIII [48]-[51], wskazują, że:

- do najczęściej raportowanych zdarzeń/działan niepożądanych w trakcie stosowania efanezoktokogu alfa należał ból głowy i bóle stawów (występujące u $\geq 1/10$ pacjentów), a także wymioty, wyprysk, wysypka pokrzywka, ból kończyn, ból pleców i gorączka (występujące u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów). Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne;
- nie obserwowano żadnych specyficznych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami z populacji dzieci i młodzieży a pacjentami dorosłymi;
- działania/zdarzenia niepożądane podczas stosowania efanezoktokogu alfa są zbliżone do tych obserwowanych w przypadku innych czynników VIII i są uznawane za możliwe do opanowania;

- pacjentów leczonych produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII należy monitorować pod kątem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII, niemniej jednak u żadnego z pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa nie doszło do wytworzenia inhibitorów czynnika VIII;
- występuje niewielkie ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu leków czynników VIII, w tym efanezoktokogu alfa (u 1% pacjentów);
- EMA podkreśliła, że efanezoktokog alfa podawany jest raz w tygodniu w porównaniu do częstszych wstrzyknięć (co 2–4 dni) w przypadku większości dopuszczonych do obrotu terapii profilaktycznych z czynnikiem VIII, co jest bardziej komfortowe dla pacjentów i może pomóc w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych.

Opracowania (badania) wtórne:

Wyniki analizy zbiorczej Bhagunde i wsp. 2022 [36] wskazują, że efanezoktokog alfa stosowany raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg pozwala osiągnąć stałą aktywność czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (>40 j.m./dl) przez 3–4 dni i >10 j.m./dl w 7. dniu od podania, u większości dorosłych i nastolatków z ciężką hemofilią A. Symulacje na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej potwierdziły, że schematy dawkowania efanezoktokogu alfa wybrane do regularnej profilaktyki, leczenia krwawień i postępowania okołoperacyjnego są odpowiednie.

WNIOSKI Z ANALIZY KLINICZNEJ:

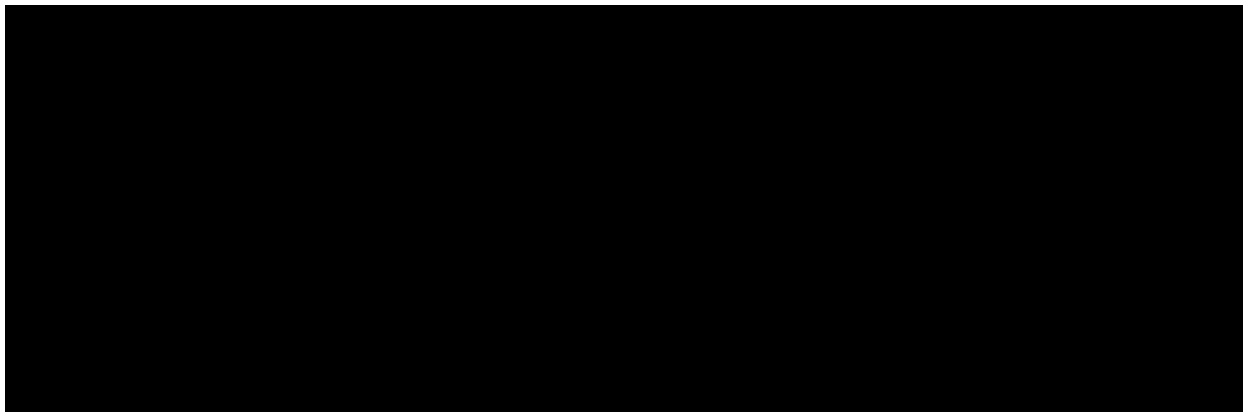
Hemofilia A to rzadkie dziedziczne zaburzenie krzepnięcia krwi związane z częściowym lub całkowitym niedoborem czynnika VIII. Pomimo poprawy oczekiwanej długości życia dzięki obecnym metodom leczenia, hemofilia jest stanem zagrażającym życiu, stanowiącym znaczne obciążenie dla zdrowia. Utrzymywanie poziomów czynnika VIII przez dłuższy czas powyżej progu, przy którym mogą utrzymywać się krwawienia, jest konieczne, aby zapobiec wszystkim krwawieniom i zmniejszyć ryzyko przewlekłego uszkodzenia stawów.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że efanezoktokog alfa będący rekombinowanym czynnikiem VIII o ultradługim okresie półtrwania, podawany raz w tygodniu zapewnia wysoki, stały poziom aktywności czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (≥ 40 j.m./kg) przez znaczną część tygodnia u pacjentów pediatrycznych.

W konsekwencji, efanezoktokog alfa:

- stosowany w ramach profilaktyki zapewnia klinicznie istotną kontrolę krwawień, w tym krwawień spontanicznych i krwawień dostawowych;
- stosowany w ramach profilaktyki redukuje częstość epizodów krwawienia w porównaniu z wcześniejszymi terapiami innymi czynnikami VIII (w porównaniu wewnątrzsobniczym);
- zapewnia wysoką ochronę przed krwawieniami do stawów, co prowadzi do ustąpienia zmian w obrębie stawów a także do poprawy funkcjonowania i zdrowia stawów;
- przejście z leczenia na żądanie na profilaktykę wnioskowaną interwencją wiąże się z brakiem epizodów krwawienia u większości pacjentów;
- stosowany w ramach profilaktyki zapewnia poprawę zdrowia fizycznego i zmniejszenie bólu, co pozytywnie wpływa na jakość życia związaną ze zdrowiem;
- jest preferowany przez pacjentów w porównaniu ze standardową profilaktyką innymi czynnikami VIII;
- zapewnia ochronę przed krwawieniami po podaniu pojedynczej dawki podczas 96% drobnych i dużych zabiegów chirurgicznych;
- w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia zazwyczaj dodatkowa, pojedyncza dawka wystarcza do ich opanowania;
- dzięki swojemu profilowi farmakokinetycznemu, pozwala zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania.

Profil bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa jest typowy dla innych czynników VIII; co szczególnie istotne w czasie trwania terapii wnioskowaną interwencją nie notowano wytworzenia inhibitora czynnika VIII.



Wyniki porównań pośrednich wskazują, że zastosowanie efanezoktokogu alfa u pacjentów >12 roku życia z ciężką hemofilią A wiąże się z:

- co najmniej trendem w kierunku redukcji rocznego wskaźnika krwawień w porównaniu z emicizumabem stosowanym raz lub dwa razy w tygodniu;
- istotną statystycznie poprawą zdrowia stawów w skali HJHS w porównaniu z emicizumabem stosowanym raz w tygodniu;
- istotnie statystyczną niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych) a także leczonych krwawień, w porównaniu z obydwooma schematami stosowania oktokogu alfa (Advate[®]) w ramach profilaktyki, tj. co drugi dzień jak i w schemacie dopasowanym do farmakokinetyki;
- istotnie statystyczną niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych), spontanicznych krwawień jak również krwawień do stawów w porównaniu do stosowania oktokogu alfa (Kovaltry[®]) w ramach profilaktyki.

Ponadto w przeciwieństwie do emicizumabu, przeznaczonego jedynie do profilaktyki, efanezoktokog alfa może być również stosowany w leczeniu na żądanie w przypadku wystąpienia krwawienia czy w okresie okołoperacyjnym. W przeciwieństwie do oktokogu alfa, będącego czynnikiem VIII o standardowym okresie półtrwania podawanym zazwyczaj co 1-2 dni, długi okres półtrwania wnioskowanej interwencji przekłada się na niską częstością podania (1x tydzień), co jest bardziej komfortowe dla pacjentów i może pomóc w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. Rzadkie stosowanie leku jest szczególnie pożądane we wnioskowanej populacji pediatrycznej, gdyż częste podania dożylnie leku narażają je na stres, lęk i cierpienia, oraz uszkodzenie żył, które u najmłodszych dzieci są bardzo cienkie.

Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność kliniczną, dobry profil bezpieczeństwa, niską immunogenność oraz wygodę stosowania jedynie raz w tygodniu, refundacja efanezoktokogu alfa jako kolejnego czynnika VIII w Polsce pozwoli zaspokoić potrzebę we wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych z hemofilią A na terapię efektywniejszą (względem obu komparatorów: emicizumabu i oktokogu alfa), i bardziej komfortową (względem oktokogu alfa).

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Altuvoc[®] (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [108].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [79], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [82].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;

- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [79] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*[®];
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA);

- *European Medicines Agency* (EMA);
- *Health Canada* (HC).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 19.12.2024 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz czy raportów HTA, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*[®];
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania, 14.1), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 19.12.2024 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację pacjentów (ang. *population*)**, którą stanowią pacjenci pediatryczni z ciężką hemofilią A, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [108], w przypadku braku badań przeprowadzonych bezpośrednio w wnioskowanej populacji dopuszczano możliwość włączenia badań w populacji ogólnej, uwzględniającej pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A;
- **(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)**: którą stanowi podawanie efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [48] oraz proponowanym programem lekowym [108];

- **(C) komparatory/refundowane technologie opcjonalne** (ang. *comparison*), które stanowią:
 - rekombinowane koncentraty czynnika VIII – oktokog alfa;
 - emicizumab;
- **(O) punkty końcowe – wyniki** (ang. *outcomes*) **w zakresie skuteczności klinicznej obejmują:** roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate, ABR*), roczną częstość krwawień w zależności od rodzaju i lokalizacji, śmiertelność z powodu krwawień, ocena odpowiedzi na leczenie krwawienia przeprowadzona przez lekarza, ocena aktywności czynnika VIII po podaniu leku, wystąpienie rozwoju inhibitora (przeciwciała neutralizującego przeciwko czynnikowi VIII), odsetek przypadków krwawienia leczonych jednym zastrzykiem wnioskowanej interwencji, konieczność hospitalizacji z powodu krwawienia, konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu krwawienia, ocena nasilenia bólu w specyficznych skalach; ocena stawu docelowego zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zatrępcy i Hemostazy (ISTH); ocena funkcji/zmian chorobowych w stawach w badaniu MRI, USG lub z zastosowaniem Hemophilia Joint Health Score (HJHS); ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health related quality of life, HRQoL*) oraz preferencji pacjenta co do zastosowanego leczenia (np. ocena wygody zastosowanego leczenia); **w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa punkty końcowe obejmują ryzyko:** wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działan niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działan niepożądanych ogółem oraz wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działan niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych; **dodatkowo – ocena farmakokinetyki.**
- **(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*)** – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne) dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych dla efanezoktokogu alfa do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- badania, w których populację docelową stanowili pediatryczni z ciężką hemofilią A, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [108]; dodatkowo dopuszczono włączenie badań przeprowadzonych w populacji mieszanej (tj. dorosłych i dzieci); w sytuacji gdyby populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiadała w pełni próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczono włączenie do analizy klinicznej populacji możliwie zbliżonej do docelowej, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [79] z

2016 roku (tj. np. badania w populacji mieszanej pacjentów dorosłych i dzieci, w szczególności badania rejestracyjne);

- randomizowane badania kliniczne (w tym uwzględniające porównanie z komparatorami), a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności;
- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego (tj. przeprowadzenie przeszukania baz danych w celu znalezienia badań dla komparatorów, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, użytecznych do porównania pośredniego) lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których efanezoktokog alfa stosowano:
 - w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym;
 - w populacji pacjentów z innymi zaburzeniami krzepnięcia niż hemofilia A;
 - w populacji pacjentów, co do których nie podano informacji o podłożu zaburzeń krzepnięcia;
 - tylko w populacji dorosłych i/lub zdrowych ochotników;
- badań:
 - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową - opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej głównie w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych a także w populacji mieszanej (dorosłych i dzieci). Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych,

leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLW MiPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (■■■■■■). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ■■■■■).

Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (99%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględnione zostaną wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [79].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [79], [81]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak:

dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [81].

Ocena wiarygodności badan jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [79] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [110].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [79]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [79], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [107] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje,

jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [107].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [107].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.12, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków () w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [83].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względných (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [100]-[104].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [101] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [103]-[105].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$\text{var}(E_{A/C}) = \text{var}(E_{A/B}) + \text{var}(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o [84].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci pediatryczni z ciężką hemofilią A, zgodnie z kryteriami włączenia w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [108].

Hemofilia A to choroba genetyczna sprzężona z chromosomem X, w której zdolność krzepnięcia krwi jest upośledzona z powodu niedoboru czynnika VIII (FVIII), co powoduje przedłużone krwawienie. Może ono pojawić się w każdym miejscu ciała, może być widoczne (zewnętrzne) lub niewidoczne (wewnętrzne, do jam ciała). Krwawienie u chorych na hemofilię może wystąpić po urazie albo samoistnie, bez istotnej przyczyny [86], [87], [88].

W zależności od poziomów krążącego czynnika VIII w osoczu wyróżnia się następujące stopnie nasilenia hemofilii A:

- <1% normy – ciężka;
- 1–5% normy – umiarkowana;
- >5 do <40% normy (lub $\geq 40\%$, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu czynnika VIII) – łagodna [86].

Szacunkowa liczba pacjentów ze zdiagnozowaną hemofilią lub inną skazą krwotoczną w Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie danych przygotowanych przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie dla World Federation of Hemophilia w 2021 r. zgodnie z corocznym raportowaniem wynosi 7 168, z czego 2 750 to hemofilia A, 477 hemofilia B, 2 803 choroba von Willebranda, 1 138 pozostałe skazy krwotoczne [88]. Szacuje się, że ciężka postać hemofilii A dotyczy około 40-60% wszystkich przypadków hemofilii A [89], [90]. Na podstawie danych z rejestrów (Australia, Kanada, Francja, Włochy, Nowa Zelandia i Wielka Brytania) Światowa Federacja Hemofilii (ang. *World Federation of Haemophilia*) oszacowała, że globalna częstość występowania hemofilii A wynosi 17,1/100 000 urodzeń chłopców, a częstość występowania ciężkiej hemofilii A wynosi 6,0/100 000 urodzeń chłopców [91]. W ramach

programu lekowego B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” w latach 2018-2023 było leczonych od 319 do 363 pacjentów pediatrycznych z hemofilią A. Ogółem pacjenci do 2 roku życia stanowili około 10% tej liczby; corocznie od 14 do 26 nowych pacjentów jest włączanych do programu. Od 2021 roku wszyscy chorzy otrzymywali rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII [93], [94], [95], [106].

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie hemofilii typu A wymagającej leczenia profilaktycznego do grona **chorób rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób** [92].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podawanie efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®]), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [48].

Efanezoktokog alfa jest substytucyjnym leczeniem czynnikiem VIII, którego obniżony poziom jest obserwowany w hemofilii A. Aktywowany czynnik VIII działa jak kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę, która z kolei przekształca fibrynogen w fibrynę, co może prowadzić do uformowania skrzepu. W wyniku leczenia substytucyjnego efanezoktokogiem alfa pacjentów z hemofilią A, poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień [48].

Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Altuvoc[®] ma status leku sierocego i zarejestrowany jest w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII), we wszystkich grupach wiekowych. Wnioskowane do refundacji wskazanie jest węższe od wskazania zarejestrowanego, ponieważ dotyczy tylko populacji pediatrycznej, spełniającej kryteria kwalifikacji określone z proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.15 [108].

Efanezoktokog alfa jest podawany dożylnie, przez 1 do 10 minut, w zależności od stanu komfortu pacjenta. Po ukończeniu odpowiedniego szkolenia dotyczącego prawidłowej techniki wstrzykiwania pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie lek, lub może mu go podać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna, że jest to odpowiednie [48].

Dawkowanie produktu leczniczego Altuvoc[®] w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta [48].

Profilaktyka

Zalecane dawkowanie efanezoktokogu alfa w celu rutynowej profilaktyki u dorosłych i dzieci to 50 j.m./kg podawane raz na tydzień.

Leczenie na żądanie

Dawkowanie efanezoktokogu alfa w leczeniu na żądanie, w celu kontrolowania epizodów krwawienia i w leczeniu okołoperacyjnym

Tabela 1. Wytyczne dotyczące dawkowania efanezoktokogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia i w przypadku zabiegów chirurgicznych [48].

Nasilenie krwotoku / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Zalecana dawka	Dodatkowe informacje
Krwawienie		
Wczesny wylew krwi do stawów, krwawienie do mięśni lub jamy ustnej	Pojedyncza dawka 50 j.m./kg	W przypadku niewielkich i umiarkowanie nasilonych epizodów krwawienia występujących w ciągu 2 do 3 dni po podaniu dawki profilaktycznej można zastosować mniejszą dawkę 30 j.m./kg. Można rozważyć podanie dodatkowej dawki 30 lub 50 j.m./kg po upływie 2 do 3 dni.
Bardziej nasilony wylew krwi do stawów; krwawienie do mięśni	Pojedyncza dawka 50 j.m./kg	Można rozważyć podawanie dodatkowych dawek 30 lub 50 j.m./kg co 2 do 3 dni do czasu ustąpienia krwawienia.
Krwawienia zagrażające życiu	Pojedyncza dawka 50 j.m./kg	Można podawać dodatkowe dawki 30 lub 50 j.m./kg co 2 do 3 dni do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	Pojedyncza dawka 50 j.m./kg	Można rozważyć podanie dodatkowej dawki 30 lub 50 j.m./kg po upływie 2 do 3 dni.
Poważne zabiegi chirurgiczne		
	Pojedyncza dawka 50 j.m./kg	W razie konieczności klinicznej można podawać dodatkowe dawki 30 lub 50 j.m./kg co 2 do 3 dni aż do odpowiedniego zagojenia rany.

W celu wznowienia profilaktyki (jeśli dotyczy) po leczeniu krwawienia zaleca się zachowanie odstępu wynoszącego co najmniej 72 godziny między ostatnią dawką 50 j.m./kg podaną w leczeniu krwawienia a ponownym rozpoczęciem dawkowania w ramach profilaktyki. Po upływie tego czasu profilaktykę można kontynuować jak do tej pory zgodnie z regularnym schematem dawkowania dla pacjenta [48].

Zaprzestanie leczenia

W przypadku przerwania stosowania leku Altuvoc[®] pacjent może nie być już chroniony przez krwawieniem lub obecne krwawienie może nie ustać. Nie należy przerywać stosowania leku Altuvoc[®] bez konsultacji z lekarzem [48].

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią emicizumab oraz rekombinowane koncentraty czynnika VIII – oktokog alfa.

Jako komparatory dla efanezoktokogu alfa, stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, rozważono wszystkie substancje czynne wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej i refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.15, w ramach którego docelowo miałyby być także refundowany efanezoktokog alfa tj.:

- koncentraty czynnika VIII osoczopochodne (ludzkie);
- rekombinowane koncentraty czynnika VIII;
- rekombinowane koncentraty czynnika VIII o przedłużonym działaniu;
- emicizumab.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z zapisami programu lekowego B.15 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** [106].

Niemniej jednak spośród powyższych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla efanezoktokogu alfa wykluczono koncentraty czynnika VIII osoczopochodne (ludzkie), ponieważ:

- wnioskowana interwencja, tj. efanezoktokog alfa należy do innej grupy czynników krzepnięcia – mianowicie do rekombinowanych czynników krzepnięcia, o długim okresie działania, a zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych [86], [93];
- od 2021 roku w Polsce wszyscy chorzy zakwalifikowani do programu lekowego B.15 otrzymywali jedynie rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII [93], [106], [94], [95], co oznacza, że czynniki osoczowe nie są stosowane w praktyce we wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych w Polsce.

Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla efanezoktokogu alfa przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowe omówienie wytycznych znajduje się w APD [84]).

Tabela 2. Wybór komparatorów dla efanezoktokogu alfa we wnioskowanym wskazaniu.

Treść wnioskowanego wskazania dla efanezoktokogu alfa	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
Wnioskowane wskazanie dla efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej – u pacjentów pediatrycznych:		
- będących w wieku niższym i równym 7 lat w momencie włączenia do terapii, z kontynuacją leczenia do ukończenia 18 roku życia	Emicizumab lub czynniki VIII rekombinowane	Opcje te są formalnie refundowane u tych pacjentów
- u których występują co najmniej trzy udokumentowane krwawienia rocznie, wymagające leczenia czynnikiem VIII pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki emicizumabem lub czynnikiem VIII, innym niż efanezoktokog alfa	Emicizumab lub czynniki VIII rekombinowane	W przypadku wystąpienia trzech krwawień pomimo stosowania emicizumabu – przestawienie na rekombinowane czynniki krzepnięcia lub kontynuacja stosowania emicizumabu pomimo suboptymalnej odpowiedzi na leczenie. W przypadku wystąpienia trzech krwawień pomimo stosowania czynnika VIII – emicizumab lub kontynuacja stosowania czynnika VIII pomimo suboptymalnej odpowiedzi na leczenie
- u których występują przeciwwskazania do stosowania emicizumabu lub innych koncentratów czynnika VIII	W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania emicizumabu – stosowanie czynnika VIII rekombinowanego W przypadku przeciwwskazań do stosowania koncentratów czynnika VIII – emicizumab np. w subpopulacji z trudnym dostępem od żył.	
- wszyscy pacjenci spełniający powyższe kryteria włączenia w przypadku zabiegów planowych i nagłych oraz w sytuacjach krwawienia zagrażającego życiu lub zdrowiu w ocenie lekarza prowadzącego	Czynniki VIII rekombinowane	

Niemniej jednak analizując wyniki przetargów od 2023 roku, nie wszystkie rekombinowane czynniki krzepnięcia z programu B.15, znajdujące się na liście leków refundowanych, były faktycznie stosowane w leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A, z uwagi na fakt, że ich producenci nie startowali i/lub nie wygrali przetargów:

- zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń-sierpień 2023 roku oraz styczeń-sierpień 2024 roku, refundowane w ramach programu lekowego B.15. produkty lecznicze to Advate® (oktokog alfa) i NovoEight® (turoktokog alfa⁶). Obydwa wskazane produkty lecznicze stanowią koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o standardowym czasie działania [96], [99];

⁶ Aktualnie turoctocogum alfa nie znajduje się na liście leków refundowanych w ramach programu lekowego B.15.

- w marcu 2024 roku ogłoszono wyniki najnowszego przetargu, na zakup wspólny w ramach programu lekowego NFZ i programu polityki zdrowotnej MZ przedmiotu zamówienia pn. „Koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji wraz z sukcesywnymi dostawami do Centrów Leczenia Hemofilii, Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa oraz miejsc zamieszkania pacjentów” – przetarg został wygrany przez podmiot Takeda Pharma Sp. z o.o., a więc produkt leczniczy Advate[®] (oktokog alfa); jednocześnie należy zaznaczyć, że był to jedyny oferent, który wziął udział w przetargu, a przetarg obowiązuje do marca 2026 roku [98].

Zatem biorąc pod uwagę powyższe informacje, jako odpowiedni komparator dla efanezoktokogu alfa, spośród rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII, został wybrany oktokog alfa, z uwagi na fakt, że jako jedyny wygrał przetarg, obowiązujący w momencie składania wniosku dla rozpatrywanej interwencji.

Podsumowując jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa), w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A wybrano następujące opcje terapeutyczne refundowane w ramach programu lekowego B.15 w Polsce, tj.:

- rekombinowany koncentrat czynnika VIII – oktokog alfa;
- emicizumab [84].

Tabela 3. Sposób refundacji komparatorów dla efanezoktokogu alfa na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na marzec 2025) [109].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Emicizumabum	Hemlibra, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1 fiol. po 0,4 ml	1305.0, Emicizumab	15085,71	15990,86	15990,86	bezpłatny
Emicizumabum	Hemlibra, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1 fiol. po 0,7 ml		26400,00	27984,00	27984,00	bezpłatny
Emicizumabum	Hemlibra, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1 fiol. po 1 ml		37714,28	39874,28	39874,28	bezpłatny
Emicizumabum	Hemlibra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 fiol. po 1 ml		7542,86	7995,43	7995,43	bezpłatny
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante	2667,60	2827,66	2827,64	bezpłatny
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.		4001,40	4241,48	4241,46	bezpłatny

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.		5335,20	5655,31	5655,28	bezpłatny
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.		666,90	706,91	706,91	bezpłatny
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.		8002,80	8482,97	8482,92	bezpłatny
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.		1333,80	1413,83	1413,82	bezpłatny

fiol. - fiolka

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*, ABR);
 - roczna częstość krwawień w zależności od rodzaju i lokalizacji;
 - śmiertelność z powodu krwawień;
 - ocena odpowiedzi na leczenie krwawienia przeprowadzona przez lekarza;
 - wystąpienie rozwoju inhibitora (przeciwciała neutralizującego przeciwko czynnikowi VIII);
 - odsetek przypadków krwawienia leczonych jednym zastrzykiem wnioskowanej interwencji w leczeniu krwawień oraz średnia liczba dawek leku zastosowana w celu opanowania krwawienia;
 - konieczność hospitalizacji z powodu krwawienia;
 - konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu krwawienia;
 - ocena nasilenia bólu w specyficznych skalach;
 - ocena stawu docelowego zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) - staw docelowy jest definiowany jako duży staw (np. biodro, łokieć, nadgarstek, ramię, kolano lub kostka), w którym wystąpiły ≥ 3 spontaniczne epizody krwawienia w okresie kolejnych 6 miesięcy. Ustąpienie krwawienia w stawie docelowym jest definiowane jako ≤ 2 epizody krwawienia w stawie docelowym w ciągu 12 miesięcy ciągłej ekspozycji;
 - ocena funkcji/zmian chorobowych w stawach w badaniu MRI, USG lub z zastosowaniem Hemophilia Joint Health Score (HJHS);
 - ocena aktywności czynnika VIII po podaniu leku;

- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*; HRQoL) oraz preferencji pacjenta co do zastosowanego leczenia (np. ocena wygody zastosowanego leczenia);
- w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - działań/zdarzeń niepożądanych [ogółem, ciężkich];
 - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
 - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo: właściwości farmakokinetyczne:

- odzysk przyrostowy, okres półtrwania, pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika VIII w zależności od czasu oraz klirens.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia [84].

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ([REDAKTOWANE]).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3). Wyniki zidentyfikowanych:

- badań III fazy przedstawiono w rozdziałach 5.1 i 5.2;
- porównań pośrednich wnioskowanej interwencji z komparatorami przedstawiono w rozdziałach 5.3 i 5.4;
- badań o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdziale 6;
- referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 7;
- opracowań wtórnych (analiz zbiorczych) przedstawiono w rozdziale 8;
- badań w toku (nieopublikowanych) przedstawiono w rozdziale 14.7.

Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych z hemofilią A.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Badania kliniczne dla efanezoktokogu alfa			
Pacjenci pediatryczni (do 12 roku życia), z wcześniej leczoną ciężką hemofilią A	Efanezoktokog alfa podawany w ramach profilaktyki dożylnie, raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg m.c. Możliwe dodatkowe podawanie efanezoktokogu alfa w przypadku epizodów krwawienia lub u pacjentów poddawanych w trakcie badania poważnym zabiegom chirurgicznym.	Badanie jednoramienne	XTEND-Kids [1]-[8]
Pacjenci do 12 roku życia, z wcześniej leczoną ciężką hemofilią A	Grupa A: Efanezoktokog alfa podawany w ramach profilaktyki dożylnie, raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg m.c. Grupa B: efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg w ramach leczenia na żądanie przez 26 tygodni, a	Badanie dwuramienne	XTEND-1 [9]-[26]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	następnie efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg raz w tygodniu w leczeniu profilaktycznym		
Badania o niższej wiarygodności			
Pacjenci dorośli (do 18 roku życia), z wcześniej leczoną ciężką hemofilią A	Efanezoktokog alfa (50 j.m./kg) vs oktokog alfa (50 j.m./kg) vs rurioktokog alfa (50 j.m./kg)	Porównanie wewnątrzosobnicze	Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28]
19-miesięczny pacjent z wcześniej leczoną ciężką hemofilią A	Efanezoktokog alfa (50-56 j.m./kg)	-	Mistretta i wsp. 2024 [29]
Populacja	Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa			
Pacjenci z hemofilią A w dowolnym wieku	European Medicines Agency (EMA)	Efanezoktokog alfa	ChPL Altuvoc [®] [48]
			Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Altuvoc [®] [49]
			Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP) dla efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc [®]) [50]
Pacjenci z hemofilią A w dowolnym wieku	Food and Drug Administration (FDA)	Efanezoktokog alfa	Ulotka dla pacjentów dołączona do produktu leczniczego Altuvoc [®] [51]
Przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim			
Pacjenci od 12 roku życia, z wcześniej leczoną ciężką hemofilią A	Efanezoktokog alfa vs emicizumab (stosowany raz lub dwa razy w tygodniu)		Álvarez Román i wsp. 2024 [34]-[35]
Pacjenci od 12 roku życia, z wcześniej leczoną ciężką hemofilią A	Efanezoktokog alfa vs czynniki VIII (o standardowym okresie półtrwania, [w tym oktokog alfa] i przedłużonym okresie półtrwania)		Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33]
Analizy zbiorcze			
Pacjenci z hemofilią A w dowolnym wieku	Efanezoktokog alfa		Bhagunde i wsp. 2022 [36]
Badania nieopublikowane/w toku			
Pacjenci z hemofilią A (dzieci lub dorośli i dzieci)	www.clinicaltrials.gov , https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Efanezoktokog alfa	NCT04398628 (ATHN Transcends) [37]-[38] NCT06716814 (LIBERTY) [39] NCT06579144 [40] NCT06716814 (PROTECT-ALT) [41]

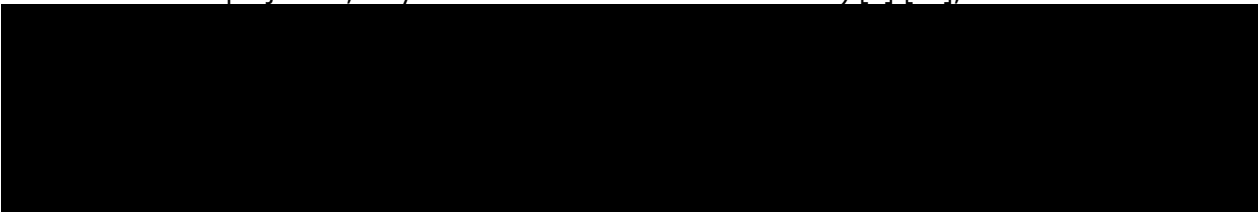
Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
				NCT05911763 [42] NCT05817812 (FREEDOM) [43] NCT04644575, 2020-002215-22 (XTEND-ed) [44]-[45] NCT06530030 (ACTIVIITY) [46] NCT06752850 [47]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA - Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*); EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*); FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*).

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W LECZENIU I PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HEMOFILIĄ A

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z następujących źródeł:

- 2 rejestracyjnych, wieloośrodkowych, prospektywnych, otwartych badań klinicznych fazy III przeprowadzonych w populacji wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A:
 - badania XTEND-Kids, do którego kwalifikowano dzieci do 12 roku życia (łącznie 74 pacjentów) [1]-[8],
 - badania XTEND-1, do którego kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 12 lat (łącznie 158 pacjentów, w tym 25 nastolatków w wieku 12-17 lat) [9]-[26];
- 
- dwóch przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim efanezoktokogu alfa względem komparatorów w populacji pacjentów od 12 roku życia z ciężką hemofilią A:
 - emicizumabem – Álvarez Román i wsp. 2024 [34]-[35];
 - czynnikami VIII o standardowym i przedłużonym okresie półtrwania (w tym oktokogiem alfa) – Klamroth i wsp. 2024 [30]-[32]/ Toso i wsp. 2023 [33].

Szczegółową charakterystykę:

- powyższych badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4;
- ocenę jakości metodologicznej badań pierwotnych w skali NICE zamieszczono w rozdziale 14.9 a przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 w rozdziale 14.10;
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.11.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA U PACJENTÓW W WIEKU PONIŻEJ 12 LAT W TERAPII HEMOFILII A

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy o akronimie XTEND-Kids [1]-[8], oceniające efekty stosowania efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki u dzieci w wieku <12 lat, uprzednio leczonych z powodu ciężkiej hemofilii A. Łącznie 74 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania i rozpoczęło terapię z zastosowaniem efanezoktokogu alfa podawanym dożylnie raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg m.c. w ramach profilaktyki, przez 52 tygodnie.

W przebiegu badania dopuszczono również stosowanie efanezoktokogu alfa na żądanie w następującym schemacie:

- w przypadku epizodów krwawienia jednorazowo dożylnie w dawce 50 j.m./kg m.c.; przy braku efektu (na podstawie opinii opiekuna po konsultacji z badaczem): co 2-3 dni dożylnie 30/50 j.m./kg m.c.; następnie powrót do dawki profilaktycznej po 72 godzinach od zatrzymania epizodu krwawienia dawką 50 j.m./kg m.c. lub niezwłocznie po osiągnięciu efektywnego leczenia dawką 30 j.m./kg m.c.;
- u pacjentów poddawanych w trakcie badania poważnym zabiegom chirurgicznym nasycającą dawką przedoperacyjną: jednorazowo dożylnie 50 j.m./kg m.c.; dodatkowo w razie potrzeby możliwe podawanie efanezoktokogu alfa dożylnie w dawce 30/50 j.m./kg m.c. co 2-3 dni [1].

Badanie przeprowadzono w 40 ośrodkach z 15 różnych krajów. Podczas okresu przesiewowego, trwającego od 19.02.2021 do 09.02.2022 rozpatrzono przypadki 79 pacjentów pediatrycznych. 5 z nich nie spełniło kryteriów włączenia, dlatego ostatecznie do udziału w badaniu zakwalifikowano 74 uczestników. Okres leczenia i obserwacji w badaniu trwał 52 tygodnie [7].

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podsumowanie metodyki badania o akronimie XTEND-Kids [1]-[8].

Opis metodyki badania	XTEND-Kids [1]-[8]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy III, jednoramienne, wieloośrodkowe (40 ośrodków w 15 krajach), otwarte
Populacja	Pacjenci pediatryczni w wieku <12 lat z rozpoznaną ciężką hemofilią A (<1 j.m./dl [1%] aktywności czynnika VIII lub udokumentowany genotyp warunkujący występowanie ciężkiej hemofilii A), uprzednio leczeni, N=74. <u>Główne kryteria włączenia:</u> - ciężka hemofilia typu A, definiowana, jako < 1% aktywności czynnika VIII lub udokumentowanie genotypu warunkującego występowanie ciężkiej hemofilii A; - stosowanie przez pacjentów rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII lub krioprecypitatu przez ≥ 150 dni ekspozycji w przypadku pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat lub przez ≥ 50 dni ekspozycji u pacjentów w wieku < 6 lat. <u>Główne kryteria wykluczenia:</u>

Opis metodyki badania	XTEND-Kids [1]-[8]
	- rozpoznane zaburzenia układu krzepnięcia inne niż hemofilia A; - nadwrażliwość lub anafilaksja na jakiegokolwiek produkt czynnika VIII w wywiadzie, - pozytywny wynik testu na wykrycie inhibitora czynnika VIII ($\geq 0,6$ BU/ml) lub pozytywny wynik testu w wywiadzie. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 14.4).
Grupa badana	Efanezoktokog alfa w schemacie profilaktycznym podawany dożylnie raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg m.c. przez 52 tygodnie. Dawkowanie efanezoktokogu alfa na żądanie: - w przypadku epizodów krwawienia jednorazowo dożylnie dawka 50 j.m./kg m.c.; przy braku efektu (na podstawie opinii opiekuna po konsultacji z badaczem): co 2-3 dni dożylnie 30/50 j.m./kg m.c.; powrót do dawki profilaktycznej po 72 godzinach od zatrzymania epizodu krwawienia dawką 50 j.m./kg m.c. lub niezwłocznie po osiągnięciu efektywnego leczenia dawką 30 j.m./kg m.c.; - nasycająca dawka przedoperacyjna u pacjentów poddawanych w trakcie badania poważnym zabiegom chirurgicznym: jednorazowo dożylnie 50 j.m./kg m.c.; dodatkowo w razie potrzeby możliwe podawanie efanezoktokogu alfa dożylnie w dawce 30/50 j.m./kg m.c. co 2-3 dni. Schemat leczenia zgodny z ChPL Altuvoc®.
Okres leczenia/obserwacji	52 tygodnie
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy Wytworzenie inhibitora czynnika VIII (przeciwciał neutralizujących przeciwko czynnikowi VIII) Obecność inhibitorów czynnika VIII i przeciwciał przeciwleukowych oceniono za pomocą metody Bethesda zmodyfikowanej przez Nijmegen i zwalidowanego testu na wykrycie przeciwciał przeciwleukowych specyficznych dla efanezoktokogu alfa, przeprowadzonego przez centralne laboratorium. Za punkt odcięcia przyjęty do potwierdzenia rozwoju inhibitora przyjęto wynik $\geq 0,6$ BU/ml potwierdzony kolejną pozytywną próbą uzyskaną po 2 - 4 tygodniach. Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>; ABR) ogółem oraz w zależności od typu i lokalizacji Epizody krwawienia odnotowywane były przez pacjentów lub ich opiekunów w elektronicznym dzienniku, po uprzednim przeszkoleniu, zgodnie z definicją i kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. <i>International Society on Thrombosis and Hemostasis</i>; ISTH). - liczba iniekcji leku koniecznych do wyleczenia epizodu krwawienia, - odsetek epizodów krwawienia wyleczonych jedną dawką leku, - ocena odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych epizodów krwawienia, - roczne zużycie efanezoktokogu alfa Odpowiedź na leczenie epizodów krwawienia oceniano za pomocą 4-punktowej skali odpowiedzi ISTH podczas pierwszej iniekcji. Schemat postępowania przedoperacyjnego Odpowiedź hemostatyczna na leczenie chirurgiczne oceniona została za pomocą 4-punktowej skali ISTH. Odsetek uczestników, którzy uzyskali aktywność czynnika VIII na określonym poziomie w 7 dniu po podaniu leku Aktywność czynnika VIII została określona poprzez wykonanie jednostopniowego testu krzepnięcia opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>; APTT) Występowanie zmian chorobowych w stawach Występowanie zmian chorobowych w stawach oceniano za pomocą skali Hemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS; zakres 0-124, im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia stawów; wynik zerowy oznacza całkowity brak upośledzenia funkcji stawów) Ustąpienie krwawień do stawów docelowych Jako staw docelowy zdefiniowany został staw główny, do którego wystąpiło co najmniej 6 epizodów spontanicznego krwawienia w przeciągu 6 kolejnych miesięcy

Opis metodyki badania	XTEND-Kids [1]-[8]
	przed rozpoczęciem badania. Ustąpienie krwawień do stawów docelowych oceniono w 52 tygodniu zgodnie z kryteriami ISTH.
	Farmakokinetyka Oznaczono parametry farmakokinetyczne, w tym między innymi: maksymalne stężenie (C_{max}), okres półtrwania ($t_{1/2}$), całkowity klirens (CL), całkowity klirens w stanie stacjonarnym (CL_{ss}), objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}), pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC), znormalizowane dawką pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (DNAUC), średni czas retencji (MRT), odzysk przyrostowy (IR), minimalne stężenie (C_{trough}), czas utrzymywania się aktywności czynnika VIII na poziomie wyższym niż wstępnie określony.
	Jakość życia Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem w hemofilii u dzieci ≥ 4 roku życia przeprowadzona została z użyciem kwestionariusza Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children (Haemo-QoL).
	Profil bezpieczeństwa Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w trakcie badania
Zastosowane w referencji metody statystyczne	Analiza rozwoju inhibitora przeprowadzona została dla wszystkich pacjentów, u których przeprowadzono przynajmniej jeden test na wykrycie inhibitora. W analizie rozwoju inhibitora 95% przedział ufności oszacowano z zastosowaniem metody Cloppera-Pearsona. Dla punktów końcowych związanych z występowaniem epizodów krwawienia średnie roczne wskaźniki epizodów krwawienia i 95% CI zostały oszacowane z zastosowaniem modelu ujemnego dwumianowego uwzględniającego liczbę leczonych epizodów krwawienia w okresie oceny skuteczności. Roczne wskaźniki krwawień podsumowano opisowo w zależności od miejsca i lokalizacji oraz obliczono roczne wskaźniki krwawień dla poszczególnych pacjentów. Zmienne farmakokinetyczne poddano analizie w przypadku dostępności próbek pobranych od pacjentów po podaniu dawki i podano w postaci średnich geometrycznych wraz 95% CI. Nie dokonywano korekt związanych z wielokrotnością.
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	Analizy danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>Full analysis set</i>), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa.

Spośród wszystkich uczestników dwóch pacjentów (3%) w wieku < 6 lat nie ukończyło badania. Jeden z uczestników na początku badania uzyskał pozytywny wynik testu na obecność inhibitora czynnika VIII (wynik potwierdzony po 3 dawkach). Drugi pacjent po otrzymaniu 44 dawek efanezoktokogu alfa wykazywał cechy silnego lęku przed procedurą pobierania krwi [1].

Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę w postaci terapii zastępczej czynnikiem VIII przed przystąpieniem do badania, z wyjątkiem 1 pacjenta (w wieku od 6 do < 12 lat), który otrzymywał leczenie na żądanie. Spośród 73 pacjentów otrzymujących profilaktykę przed rozpoczęciem badania większość (51 [70%]) stosowała produkty o wydłużonym okresie półtrwania, przy czym większość otrzymywała dawki dwa razy w tygodniu lub co 3 dni, a częstotliwość wahała się od co 2 dni, do co 7 dni. W przypadku 22 pacjentów (30%) stosujących produkty o standardowym okresie półtrwania schematy dawkowania wahały się od co 2 dni do dwa razy w tygodniu [1].

Ogółem:

- 38 pacjentów było w wieku <6 lat; w tym:
 - 30 miało co najmniej 50 dni ekspozycji na wcześniejsze leczenie i dostępny wynik testu na obecność inhibitora;
 - 19 zostało uwzględnionych w podgrupie poddanej ocenie farmakokinetyki;
 - 2 było w grupie poddanej zabiegowi operacyjnemu;
- 36 w wieku od 6 do <12 roku życia, w tym:
 - 35 miało co najmniej 50 dni ekspozycji na wcześniejsze leczenie i dostępny wynik testu na obecność inhibitora;
 - 19 zostało uwzględnionych w podgrupie poddanej ocenie farmakokinetyki [1].

Szczegółowe dane na ten temat przedstawiono w aneksie, w rozdziale 14.4.

Całkowita mediana liczby dni ekspozycji na efanezoktokog alfa wynosiła 53 (zakres od 3 do 72), a 66 z 74 pacjentów (89%) było eksponowanych na efanezoktokog alfa przez co najmniej 50 dni [1].

Wyniki badania XTEND-Kids opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej [1], uzupełnionych danymi z abstraktów konferencyjnych [2]-[6] i rejestrów badań klinicznych [7]-[8].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU PONIŻEJ 12 LAT Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w badaniu XTEND-Kids przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa (w badaniu populacja określona jako FAS, tj. *full analysis set*) [1], tj.: 74 pacjentów.

Wytworzenie inhibitora czynnika VIII (główny punkt końcowy)

Tabela 6. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – wytworzenie inhibitora czynnika VIII [1], [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Pacjenci < 6 roku życia, N=38	Pacjenci od 6 do < 12 roku życia, N=36	Pacjenci ogółem, N=74
Wytworzenie inhibitora (przeciwciała neutralizującego) przeciwko czynnikowi VIII (95% CI) - %	0% (0-9)	0% (0-10)	0% (0-5)

W przebiegu badania nie odnotowano żadnego przypadku rozwoju inhibitora czynnika VIII (0% [95% CI: 0; 5]). U trzech pacjentów odnotowano pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwelektowych na początku badania (przed zastosowaniem efanezoktokogu alfa), co nie miało wpływu

na skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo lub farmakokinetykę. Po zakończeniu leczenia nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwciekowych u żadnego z pacjentów [1].

Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)

W populacji FAS mediana średniego rocznego wskaźnika leczonych krwawień (ABR) wyniosła 0,00 [IQR: 0; 1,02], a oszacowany na podstawie modelu średni ogólny roczny wskaźnik epizodów krwawienia [95% CI] ukształtował się na poziomie 0,89 [0,56; 1,42] wśród wszystkich włączonych pacjentów. Szacunkowy średni roczny wskaźnik krwawień do stawów wynosił 0,59 [95% CI: 0,27; 1,28], roczna częstość krwawień samoistnych wynosiła 0,16 [95% CI: 0,08; 0,30], a roczny wskaźnik krwawień pourazowych wynosił 0,44 [95% CI: 0,27; 0,70]. Łącznie 47 pacjentów (64%) nie zgłaszało epizodów krwawienia, a u 61 (82%) nie odnotowano żadnego epizodu krwawienia do stawów [1], [6]. Szczegółowe dane dotyczące rocznego wskaźnika epizodów krwawienia u dzieci w wieku <12 lat z ciężką hemofilią A leczonych z zastosowaniem efanezoktokogu alfa przedstawiono w tabeli poniżej.

Średni roczny wskaźnik dowolnych krwawień (leczonych+nieleczonych) wynosił 2,78 [95% CI: 1,39; 5,58] u pacjentów w wieku <6 lat i 2,85 [95% CI: 1,59; 5,12] dla pacjentów wieku od 6 do <12 lat [7], [8].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – roczny wskaźnik leczonych epizodów krwawienia (ABR) w populacji FAS[1], [5], [6], [7], [8].

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <6 lat (N=38)	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat (N=36)	Wszyscy pacjenci (N=74)
Krwawienia			
Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	0,48 [0,30; 0,77]	1,33 [0,64; 2,76]	0,89 [0,56; 1,42]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,51)	0,00 (0,00; 1,02)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	24 (63,2%)	23 (63,9%)	47 (63,5%)
Spontaniczne krwawienia			
Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	0,17 [0,08; 0,38]	0,14 [0,04-0,53]	0,16 [0,08; 0,30]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
Pacjenci bez krwawień, %	32 (84,2%)	33 (91,7%)	65 (87,8%)
Krwawienia do stawów			
Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	0,19 [0,06; 0,62]	0,99 [0,38-2,60]	0,59 [0,27-1,28]

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <6 lat (N=38)	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat (N=36)	Wszyscy pacjenci (N=74)
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00-0,48)	0,00 (0,00-0,00)
Pacjenci bez krwawień, %	34 (89,5%)	27 (75,0%)	61 (82,4%)
Krwawienia do pozostałych lokalizacji			
Krwawienia do mięśni - średnia ABR oszacowana na podstawie modelu (SD)	0,03 (0,16)	0,17 (0,51)	-
Krwawienia wewnętrzne - średnia ABR oszacowana na podstawie modelu (SD)	0,08 (0,28)	0,06 (0,35)	-
Krwawienia do skóry/błon śluzowych - średnia ABR oszacowana na podstawie modelu (SD)	0,16 (0,38)	0,25 (0,60)	-
Krwawienia spowodowane urazem			
Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	0,28 [0,14; 0,55]	0,59 [0,31; 1,14]	0,44 [0,27; 0,70]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00–0,00)	0,00 (0,00–0,98)	0,00 (0,00–0,96)
Pacjenci bez krwawień, %	30 (78,9%)	25 (69,4%)	55 (74,3%)

ABR – roczny wskaźnik krwawień, IQR – przedział międzykwartylowy, CI – przedział ufności.

Analiza wrażliwości (N = 73), przedstawiona w Tabeli 8, z której wykluczono jednego uczestnika⁷, który nie otrzymał cotygodniowego leczenia profilaktycznego określonego w protokole przez dłuższy czas, wykazała średnią wartość ABR [95% CI] równą 0,61 [0,42; 0,90] dla leczonych krwawień przy medianie wynoszącej 0 (IQR: 0; 1,0). Średnia wartość ABR [95% CI] dla jakiegokolwiek krwawienia do stawów wyniosła 0,30 [0,16; 0,57], a odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły krwawienia do stawów wynosił 84% (61 pacjentów) a odsetek pacjentów bez jakichkolwiek krwawień wynosił 88%. Szacunkowy średni ABR dla samoistnych krwawień wyniósł 0,16 [95% CI, 0,08; 0,31] a ABR dla krwawień pourazowych wyniósł 0,40 [95% CI, 0,24; 0,65] [1].

Średni roczny wskaźnik dowolnych krwawień (leczonych+nieleczonych) w populacji uwzględnionej w analizie wrażliwości wynosił 2,78 [95% CI: 1,39; 5,58] u pacjentów w wieku <6 lat i 2,32 [95% CI: 1,30; 4,13] dla pacjentów wieku od 6 do <12 lat [7], [8].

⁷ Uczestnik z historią krwawienia z powodu urazu stawu biodrowego, który nie był leczony zgodnie z protokołem badania. Szczegółowe dane odnośnie przebiegu leczenia tego pacjenta przedstawiono w referencji [1].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – roczny wskaźnik leczonych epizodów krwawienia (ABR) w populacji uwzględnionej w analizie wrażliwości* [1], [3], [7], [8].

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <6 lat (N=38)	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat (N=35)	Wszyscy pacjenci (N=73)
Krwawienia			
Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	0,48 [0,30; 0,77]	0,75 [0,41; 1,40]	0,61 [0,42; 0,90]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,05)	0,00 (0,00; 1,02)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	24 (63%)	23 (66%)	47 (64%)
Spontaniczne krwawienia			
Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	0,17 [0,08; 0,38]	0,15 [0,04; 0,55]	0,16 [0,08; 0,31]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
Pacjenci bez krwawień, %	32 (84%)	32 (91%)	64 (88%)
Krwawienia do stawów			
Średnia ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	0,19 [0,06; 0,62]	0,41 [0,19; 0,89]	0,30 [0,16; 0,57]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
Pacjenci bez krwawień, %	34 (89%)	27 (77%)	61 (84%)
Krwawienia do pozostałych lokalizacji			
Krwawienia do mięśni - średnia liczba ABR oszacowana na podstawie modelu (SD)	0,03 (0,16)	0,17 (0,52)	
Krwawienia wewnętrzne - średnia liczba ABR oszacowana na podstawie modelu (SD)	0,08 (0,28)	0,06 (0,35)	
Krwawienia do skóry/błon śluzowych - średnia liczba ABR oszacowana na podstawie modelu (SD)	0,16 (0,38)	0,26 (0,61)	
Krwawienia spowodowane urazem			
Średnia liczba ABR oszacowana na podstawie modelu [95% CI]	0,28 [0,14; 0,55]	0,52 [0,26; 1,04]	0,40 [0,24; 0,65]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <6 lat (N=38)	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat (N=35)	Wszyscy pacjenci (N=73)
Pacjenci bez krwawień, %	30 (79%)	25 (71%)	55 (75%)

ABR – roczny wskaźnik krwawień, IQR – przedział międzykwartylowy, CI – przedział ufności;

*Z wykluczeniem jednego pacjenta nielezonego zgodnie z protokołem badania.

Odsetek krwawień wyleczonych jedną dawką leku efanezoktokogu alfa oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie

Tabela 9. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek krwawień wyleczonych jedną dawką efanezoktokogu alfa oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie – populacja FAS [1], [7], [8].

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <6 lat (N=38)	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat (N=36)	Wszyscy pacjenci (N=74)
Liczba iniekcji efanezoktokogu alfa podanych w celu leczenia epizodów krwawienia			
Całkowita liczba leczonych epizodów krwawienia	17	47	64
1 iniekcja, n (%)	15 (88,2%)	37 (78,7%)	52 (81,3%)
2 iniekcje, n (%)	2 (11,8%)	8 (17,0%)	10 (15,6%)
>2 iniekcje, n (%)	0 (0%)	2 (4,3%)	2 (3,1%)
Średnia liczba iniekcji wymaganych do leczenia epizodu krwawienia (SD)	1,12 (0,33)	1,30 (0,69)	-
Całkowita średnia dawka leku wymagana do leczenia epizodów krwawienia (SD) [j.m./kg]	52,29 (15,84)	66,90 (37,01)	-
Odpowiedź na leczenie epizodów krwawienia[^]			
Liczba iniekcji, dla których oceniono odpowiedź na leczenie	16	24	40
Doskonała lub dobra odpowiedź na leczenie, n (%)	15 (93,8%)	24 (100,0%)	39 (97,5%)
Umiarkowana odpowiedź na leczenie, n (%)	1 (6,3%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Brak odpowiedzi na leczeniem n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

[^] Dane dotyczą pierwszego zastrzyku w każdym epizodzie krwawienia i opierają się na zastrzykach z przeprowadzoną oceną.

U pacjentów uwzględnionych w populacji FAS odnotowano 64 epizody krwawienia poddane leczeniu: 17 epizodów u pacjentów poniżej 6 roku życia i 47 epizodów u pacjentów w wieku od 6 do <12 lat. Ogółem 52 z 64 leczonych epizodów krwawienia (81,3% wszystkich epizodów) ustąpiło po pierwszym

wstrzyknięciu efanezoktokogu alfa. Co więcej, odpowiedź na leczenie w przypadku 39 z 40 wstrzyknięć (97,5%) oceniono jako doskonałą lub dobrą [1].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek krwawień wyleczonych jedną dawką efanezoktokogu alfa oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie – populacja uwzględniona w analizie wrażliwości [1], [3], [6], [7], [8]*.

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <6 lat (N=38)	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat (N=35)	Wszyscy pacjenci (N=73)
Liczba iniekcji efanezoktokogu alfa podanych w celu leczenia epizodów krwawienia			
Całkowita liczba leczonych epizodów krwawienia	17	26	43 (w tym 11 spontanicznych, 28 spowodowanych urazem i 4 o nieznanym przyczynie; najczęściej notowano krwawienia do stawów [n=21] oraz skóry/błon śluzowych [n=15])
1 iniekcja, n (%)	15 (88%)	26 (100%)	41 (95%)
2 iniekcje, n (%)	2 (12%)	0	2 (5%)
>2 iniekcje, n (%)	0	0	0
Całkowita średnia dawka leku wymagana do leczenia epizodów krwawienia (SD) [j.m./kg]	52,29 (15,84)	50,39 (6,71)	-
Odpowiedź na leczenie epizodów krwawienia[^]			
Liczba iniekcji, dla których oceniono odpowiedź na leczenie	16	21	37
Doskonała lub dobra odpowiedź na leczenie, n (%)	15 (94%)	21 (100%)	36 (97%)
Umiarkowana odpowiedź na leczenie, n (%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (3%)
Brak odpowiedzi na leczeniem n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

*Z wykluczeniem jednego pacjenta nieleczzonego zgodnie z protokołem badania. ^ Dane dotyczą pierwszego zastrzyku w każdym epizodzie krwawienia i opierają się na zastrzykach z przeprowadzoną oceną.

U pacjentów uwzględnionych w analizie wrażliwości odnotowano 43 epizody krwawienia poddane leczeniu: 17 epizodów u pacjentów poniżej 6 roku życia i 26 epizodów u pacjentów w wieku od 6 do <12 lat. 41 z 43 leczonych epizodów krwawienia (95% wszystkich epizodów) ustąpiło po pierwszym wstrzyknięciu efanezoktokogu alfa. Co więcej, odpowiedź na leczenie w przypadku 36 z 37 wstrzyknięć (97%) oceniono jako doskonałą lub dobrą [1].

Średni (SD) czas między leczonym krwawieniem a najbliższym zastrzykiem efanezoktokogu wykonanym przed tym krwawieniem wynosił 4,7 (1,95) dnia, ze średnią 4,5 (1,56) dnia dla krwawienia samoistnego i 4,8 (2,12) dnia dla krwawienia pourazowego. Mediana (zakres międzykwartylowy) całkowitej dawki efanezoktokogu alfa potrzebnej do zatrzymania pojedynczego krwawienia wyniosła 52,6 (50,0–55,8) j.m./kg [3].

Ogólna odpowiedź na leczenie efanezoktokogiem alfa w ocenie lekarza

Lekarze oceniali odpowiedź pacjenta na leczenie efanezoktokogiem alfa, korzystając z 4-punktowej skali odpowiedzi, skategoryzowanej jako:

- doskonała – epizody krwawienia reagujące na mniejszą liczbę zastrzyków/mniejszą niż zwykle dawkę/dawkę FVIII/częstość krwawienia międzymiesięczkowego w profilaktyce były $\geq$ zwykle obserwowane;
- skuteczna - większość epizodów krwawienia zareagowała na tę samą liczbę zastrzyków i dawkę, ale niektórzy wymagali większej liczby zastrzyków/wyższych dawek/wystąpił niewielki wzrost częstości krwawienia międzymiesięczkowego;
- częściowo skuteczna – epizody krwawienia najczęściej wymagały większej liczby zastrzyków i/lub wyższych dawek niż oczekiwano/odpowiednia profilaktyka krwawienia międzymiesięczkowego wymagała częstszych zastrzyków i/lub wyższych dawek;
- nieskuteczna - rutynowe niepowodzenie w kontrolowaniu hemostazy lub kontroli hemostazy wymagało zastosowania dodatkowych środków [7], [8].

U wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku odnotowano doskonałą odpowiedź na leczenie w czasie 13 jak i 52 tygodni terapii [7], [8].

Roczne zużycie efanezoktokogu alfa

Tabela 11. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – roczne zużycie efanezoktokogu alfa w populacji FAS [1], [8].

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku < 6 lat, N = 38	Pacjenci w wieku od 6 do < 12 lat, N = 36	Pacjenci ogółem, N = 74
Średnie (SD) roczne zużycie efanezoktokogu alfa w przeliczeniu na jednego pacjenta [j.m./kg m.c.]	3115,6 (488,6)	2884,7 (207,9)	3003,2 (394,0)
Średnia (SD) tygodniowa dawka profilaktyczna efanezoktokogu alfa [j.m./kg m.c.]	56,7 (5,1)	53,2 (2,0)	b.d.

SD – odchylenie standardowe

W populacji FAS (N=74) średnie (SD) roczne zużycie efanezoktokogu alfa w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosiło 3003,2 (394,0) j.m./kg m.c. W poszczególnych grupach wiekowych średnie (SD)

roczne zużycie leku w przeliczeniu na kilogram masy ciała wynosiło: 3115,6 (488,6) u pacjentów w wieku < 6 lat i 2884,7 (207,9) u pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat. Średnia (SD) tygodniowa dawka profilaktyczna efanezoktokogu alfa wynosiła 56,7 (5,1) j.m./kg m.c. u dzieci w wieku < 6 lat i 53,2 (2,0) j.m./kg m.c. w grupie dzieci między 6 a < 12 rokiem życia [1].

Schemat postępowania przedoperacyjnego

W przebiegu badania u dwóch pacjentów w wieku poniżej 6 roku życia zaistniała konieczność przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego: ekstrakcji zęba u jednego pacjenta i obrzezania w drugim przypadku. Średnia (SD) pojedyncza dawka nasycająca efanezoktokogu alfa zabezpieczająca hemostazę podczas zabiegu wyniosła 61,1 (1,1) j.m./kg m.c. W obu przypadkach hemostatyczne odpowiedzi na leczenie zostały określone przez badacza lub chirurga za doskonałe [1], [5]. Szacunkowa utrata krwi podczas operacji wynosiła 25,00 ml (SD=35,36) a żaden z pacjentów nie wymagał transfuzji [7], [8].

Występowanie zmian chorobowych w stawach

Występowanie zmian chorobowych w stawach oceniano za pomocą skali Hemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS; zakres 0-124, im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia stawów; wynik zerowy oznacza całkowity brak upośledzenia funkcji stawów) [1].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie –występowanie zmian chorobowych w stawach [1].

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku 4 do 6 lat, N=18	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat, N=33	Pacjenci ogółem, N=51
Średnia (SD) wartość wyjściowa uzyskana po ocenie za pomocą skali HJHS [pkt]	2,4 (7,1)	2,1 (4,5)	2,2 (5,5)
Średnia (SD) wartość w 52. tygodniu uzyskana po ocenie za pomocą skali HJHS [pkt]	2,4 (7,1)	1,1 (2,5)	1,6 (4,8)
Zmiana średniej (SD) wartości w skali HJHS w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej [pkt]	0,2 (8,3)	-1,1 (4,3)	-0,6 (6,0)

SD – odchylenie standardowe, HJHS – Hemophilia Joint Health Score.

Wartość średniego (SD) ogólnego wyniku HJHS w 52 tygodniu wynosząca 1,6 (4,8) punktu uległa poprawie w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej 2,2 (5,5) punktu. Zmiana była bardziej wyraźna u pacjentów w grupie wiekowej od 6 do <12 lat, niż u pacjentów w wieku od 4 do 6 lat [1].

Ustąpienie krwawienia do stawów docelowych

U dwóch pacjentów na początku badania zidentyfikowano co najmniej jeden staw docelowy. U jednego z tych pacjentów doszło do ustąpienia krwawienia do stawów docelowych. U drugiego pacjenta czas ekspozycji na profilaktykę efanezoktokogiem alfa był krótszy niż 12 miesięcy, w związku z czym nie pozwalał na przeprowadzenie wiarygodnej oceny [1].

Jakość życia

Tabela 13. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – średnia (SD) zmiana wartości punktowej uzyskiwanej w kwestionariuszu Haemo-QoL [1].

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku od 4 do 7 lat, N=14	Pacjenci w wieku od 8 do <12 lat, N=10
Średnia (SD) zmiana wartości punktowej uzyskiwanej w kwestionariuszu Haemo-QoL w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej [pkt]	- 2,5 (10,5)	-9,8 (12,2)

SD – odchylenie standardowe, Haemo-QoL - Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children

Średni (SD) wynik wyjściowy uzyskany w kwestionariuszu Haemo-QoL w grupie pacjentów w wieku 4-7 lat (N=21) wyniósł 23,8 (14,3) punktu. Średnia (SD) zmiana wartości wyniku w tej grupie wiekowej w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, na podstawie dostępnych danych dla 14 pacjentów, wynosiła -2,5 (10,5) punktu. Wśród 14 pacjentów w grupie wiekowej od 8 do < 12 lat średni (SD) wyjściowy wynik testu wyniósł 22,1 (13,7) punktu. Średnia (SD) zmiana wartości wyniku testu w grupie wiekowej dzieci od 8 do <12 roku życia w 52 tygodniu wyniosła -9,8 (12,2) punktu w stosunku do wartości wyjściowej (dostępność danych u 10 pacjentów). W obydwu grupach wiekowych zaobserwowano zmniejszenie średniego wyniku w kwestionariuszu Haemo-QoL, co wskazuje na poprawę jakości życia w badanych grupach pacjentów, jednak znaczenie kliniczne zmian w uzyskiwanych wynikach kwestionariusza Haemo-QoL nie zostało jeszcze jednoznacznie zdefiniowane wśród dzieci cierpiących na hemofilię [1].

Pacjenci, którzy osiągnęli zdefiniowany poziom aktywności czynnika VIII

W poniższej tabeli przedstawiono odsetek pacjentów którzy osiągnęli poziom aktywności czynnika VIII na poziomie 1%, 3%, 5%, 10%, 15% i 20% [8].

Tabela 14. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – pacjenci, którzy uzyskali określony poziom aktywności czynnika VIII po 52 tygodniach [8].

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku < 6 lat, N = 38	Pacjenci w wieku od 6 do < 12 lat, N = 36
Pacjenci z poziomem czynnika VIII >1%, [%]	100%	100%
Pacjenci z poziomem czynnika VIII >3%, [%]	100%	100%
Pacjenci z poziomem czynnika VIII >5%, [%]	75,0%	100%
Pacjenci z poziomem czynnika VIII >10%, [%]	18,8%	51,7%
Pacjenci z poziomem czynnika VIII >15%, [%]	9,4%	6,9%
Pacjenci z poziomem czynnika VIII >20%, [%]	3,1%	6,9%

W wyniku terapii efanezoktokogiem alfa wszyscy pacjenci w 52 tygodniu terapii uzyskali poziom aktywności czynnika VIII wynoszący >3%; w grupie pacjentów do 6 roku życia 3,1% uzyskało aktywność czynnika VIII na poziomie 20% a w grupie wiekowej od 6 do <12 lat – 6,9% [8].

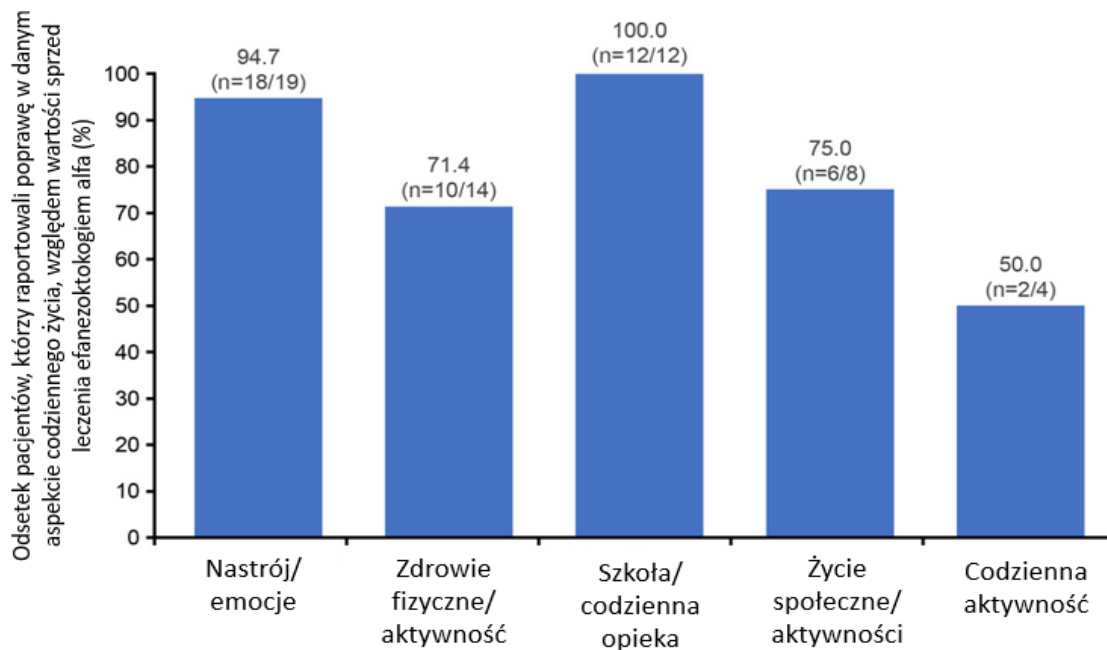
Wyniki wywiadów dotyczących leczenia efanezoktokogiem alfa

Wszyscy opiekunowie dzieci uczestniczących w badaniu możliwość wzięcia udziału w wywiadach wyjściowych. Oprócz pytań otwartych dotyczących opiekuna i doświadczeń jego dziecka z hemofilią A, zadawano bardziej ukierunkowane pytania dotyczące objawów związanych z hemofilią i doświadczeń z leczeniem przed i w trakcie badania XTEND-Kids (tak/nie; skala Likerta). Wywiady prowadzili doświadczeni moderatorzy w ojczystym języku każdego kraju, korzystając w stosownych przypadkach z przetłumaczonych przewodników, i trwały one około 60 minut [2].

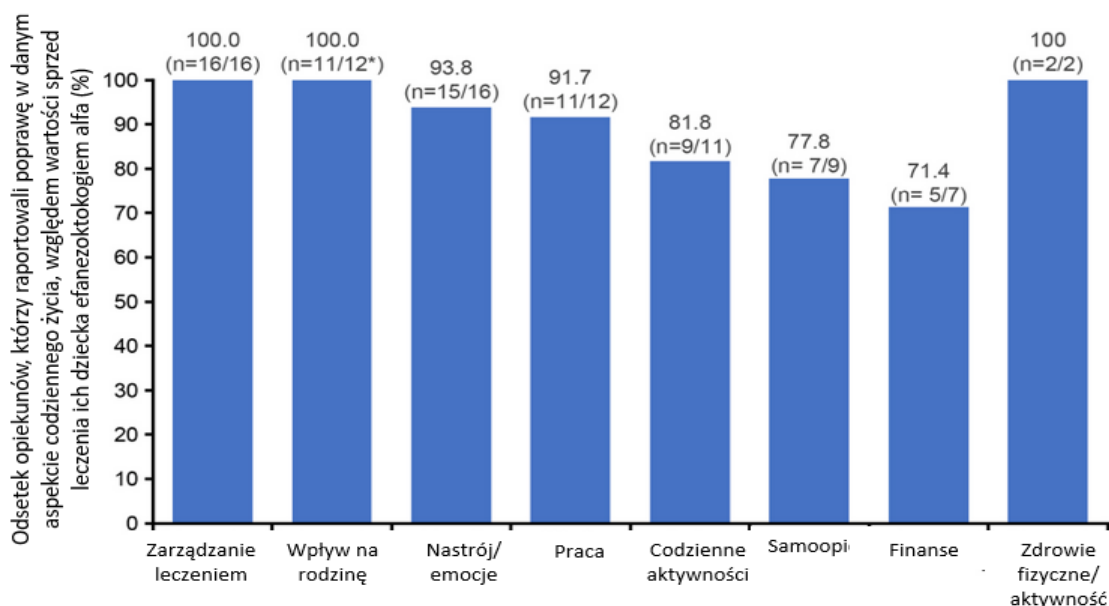
Siedemdziesiąt dwoje dzieci ukończyło wizytę w momencie zakończenia badania lub leczenia w 52. tygodniu; 19 opiekunów (18 matek; 1 ojciec) 20 dzieci ukończyło wywiady wyjściowe (jeden opiekun był rodzicem dwójki dzieci w badaniu). Średni (SD) wiek dzieci, których rodzice uczestniczyli w wywiadzie wynosił 6,5 (3,1) lat, a wszystkie były płci męskiej. Wszystkie dzieci otrzymywały profilaktykę zastępczą FVIII przed przystąpieniem do badania, z wyjątkiem jednego z kohorty w wieku od 6 do <12 lat, który otrzymywał schemat leczenia na żądanie. Jeśli chodzi o doświadczenia związane z leczeniem przed badaniem, dziewięciu opiekunów (47,4%) zgłosiło, że krwawienia ich dziecka miały negatywny wpływ na ich codzienne życie, a ośmiu opiekunów (42,1%) zgłosiło, że krwawienia ich dziecka miały negatywny wpływ na ich nastrój i emocje. Według opiekunów, najbardziej znaczący wpływ hemofilii A i jej leczenia na ich dzieci dotyczył nastroju i emocji (n=19/20 dzieci; 95,0%) oraz ich zdrowia fizycznego/aktywności (n=14/20 dzieci; 70,0%). Gdy zapytano opiekunów, co najbardziej niepokoiło ich dzieci z powodu hemofilii A i jej leczeniu przed włączeniem do badania, opiekunowie zgłosili, że sześcioro dzieci najbardziej niepokoiło to, że były bardziej ostrożne lub mniej aktywne niż inne dzieci ze względu na swój stan, a 12 dzieci najbardziej niepokoiła liczba infuzji leczenia w tygodniu [2].

W badaniu XTEND-Kids wszyscy opiekunowie (n=19; 100%) zgłosili co najmniej jedną poprawę u swojego dziecka w wyniku profilaktyki efanezoktokogiem alfa, przy czym ośmiu opiekunów (40,0%) stwierdziło, że ich dziecko miało dłuższą lub lepszą ochronę dzięki wyższym poziomom czynnika. Wszyscy opiekunowie (n=19; 100%) zgłosili zauważenie pozytywnego wpływu na codzienne życie i funkcjonowanie swojego dziecka, przy czym większość opiekunów (n=18; 94,7%) zgłosiła, że leczenie efanezoktokogiem alfa poprawiło nastrój i emocje ich dziecka. Profilaktyka efanezoktokogiem alfa doprowadziła również do pozytywnych zmian w codziennym życiu i funkcjonowaniu opiekunów, przy czym opiekunowie zaobserwowali poprawę (spośród tych, którzy zgłosili wpływ na początku) w radzeniu sobie z leczeniem (n=16; 100%), wpływu na rodzinę (n=11; 100%), nastroju/emocjach (n=15; 93,8%)

i pracy (n=11; 91,7%). Wszyscy opiekunowie (n=19; 100%) woleli efanezoktokog alfa od poprzedniego leczenia hemofilii swoich dzieci; 18 (94,7%) było „bardzo zadowolonych”, a jeden (5,3%) opiekun był „zadowolony” [2].



Rysunek 1. Poprawa w różnych aspektach codziennego życia i funkcjonowania, raportowana w czasie terapii profilaktycznej efanezoktokogiem alfa oceniona przez rodziców/opiekunów dzieci z ciężką hemofilią A leczonych w badaniu XTEND-Kids [2].



Rysunek 2. Poprawa w różnych aspektach codziennego życia i funkcjonowania opiekunów dzieci z hemofilią A raportowana w czasie terapii profilaktycznej efanezoktokogiem alfa w badaniu XTEND-Kids [2].

Farmakokinetyka

Ocena farmakokinetyki efanezoktokogu alfa po podaniu pierwszej dawki przeprowadzona została wśród 37 pacjentów: 19 dzieci w wieku < 6 lat i 18 dzieci w wieku od 6 do < 12 lat. Po pierwszej dawce efanezoktokogu alfa średnia aktywność czynnika VIII utrzymywała się w normie lub oscylowała wokół wartości zbliżonych do normy (> 40 j.m./dl) do 3 dni. Średnia aktywność czynnika VIII w stanie stacjonarnym została oszacowana na powyżej 40 j.m./dl przez 3 dni, powyżej 15 j.m./dl przez 5,6 dnia i powyżej 10 j.m./dl przez 6,7 dnia [1]. Szczegółowe kształtowanie się aktywności czynnika VIII w kolejnych okresach przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 15. Średni czas do osiągnięcia poziomu aktywności czynnika VIII w stanie stacjonarnym (tydzień 26) u pacjentów w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A – populacja uwzględniona w analizie farmakokinetyki [1].

Aktywność czynnika VIII	Średni czas do osiągnięcia przyjętej wartości aktywności czynnika VIII, godziny (dni)
1 j.m./dl	305 (12,7)
3 j.m./dl	236 (9,8)
5 j.m./dl	203 (8,5)
10 j.m./dl	160 (6,7)
15 j.m./dl	134 (5,6)
20 j.m./dl	116 (4,8)
40 j.m./dl	72,2 (3,0)

Tabela 16. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – parametry farmakokinetyczne, populacja uwzględniona w analizie farmakokinetyki [1], [4], [5], [6].

Punkt końcowy, średnia geometryczna [95% CI]	Dzieci < 6 lat, N=19	Dzieci od 6 do <12 lat, N=18	Dzieci ogółem, N=37
Okres półtrwania, godziny	37,8 [36,0; 39,7]	42,3 [40,5 ;44,2]	40,0 [38,5; 41,5]
Maksymalne stężenie, j.m./dl	134 [113; 160]	111 [100; 122]	122 [110; 135]
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia, godziny	0,51 [0,30; 0,86]	0,38 [0,26; 0,56]	0,44 [0,32; 0,61]
Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie w okresie podawania leku, godzina x j.m./dl	6720 [6190; 7300]	7060 [6380; 7810]	6890 [6470; 7340]
Klirens, ml/godzinę/kg	0,73 [0,67; 0,80]	0,67 [0,61; 0,74]	0,70 [0,66; 0,74]
Odzysk przyrostowy, j.m./dl na j.m./kg	2,63 [2,22; 3,12]	2,21 [2,01; 2,42]	2,42 [2,19; 2,67]
Czas do osiągnięcia 10% aktywności czynnika VIII, średnia (SD) [godziny]	-	-	160 (18,7)
Czas do osiągnięcia 40% aktywności czynnika VIII, średnia (SD) [godziny]	-	-	72,2 (12,5)

Średnia geometryczna końcowego okresu półtrwania [95% CI] wyniosła 40 godzin [38,5;41,5] ogółem. Średni geometryczny odzysk przyrostowy [95% CI] wyniósł ogółem 2,42 j.m./dl na j.m./kg [2,19;2,67] efanezoktokogu alfa i był wyższy w grupie dzieci < 6 lat (2,63 [2,22;3,13] w porównaniu do grupy dzieci w wieku od 6 do < 12 lat (2,21 [2,01;2,42]. Pacjent wyłączony z analizy wrażliwości, u którego średni roczny wskaźnik epizodów krwawienia ukształtował się na poziomie 21,4, został włączony do podgrupy poddanej ocenie farmakokinetyki, a jego minimalna wartość aktywności czynnika VIII wyniosła 9,4 j.m./dl po pierwszej dawce efanezoktokogu alfa [1].

Średnia aktywność czynnika VIII wynosiła >40 j.m./dl przez 3 dni, >15 j.m./dl przez ~5 dni i >10 j.m./dl przez ~7 dni w stanie stacjonarnym [5].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – średnia aktywność czynnika VIII po pierwszej dawce w podgrupach farmakokinetycznych badania XTEND-Kids w jednostopniowym teście krzepnięcia z czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji [6].

Punkt końcowy, średnia geometryczna [95% CI]	Dzień od podania leku	Dzieci < 6 lat, N=19	Dzieci od 6 do <12 lat, N=18
Średnia aktywność czynnika VIII po pierwszej dawce efanezoktokogu alfa, %	0	140%	111%
	3	34%	41%
	7	6%	7%

Po 3 dniach od podania pierwszej dawki efanezoktokogu alfa, średnia aktywność czynnika VIII w jednostopniowym teście krzepnięcia z czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji była wysoka i wynosiła 34-41%; po 7 dniach aktywność czynnika VIII wynosiła 6-7% [6].

Parametry farmakokinetyczne i średni profil aktywności czynnika VIII w czasie były podobne u uczestników w wieku <6 lat i od ≥6 do <12 lat. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych między uczestnikami z grupą krwi 0 i bez grupy 0 [4].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EFANEZOKTOKOGU ALFA W LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU PONIŻEJ 12 LAT Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A

Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), tj. z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę efanezoktokogu alfa.

Ogólny profil bezpieczeństwa

Podczas terapii efanezoktokogiem alfa u 62 pacjentów (84%) odnotowano zdarzenia niepożądane, w większości przypadków nieciężkie. Nie odnotowano zgonów w trakcie badania [1].

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa, populacja FAS [1], [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Pacjenci < 6 lat, N=38	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat, N=36	Pacjenci ogółem, N=74
Zdarzenia niepożądane ogółem, n	146	108	255
Pacjenci, u których wystąpiło ≥1 zdarzenie niepożądane, n (%)	33 (87%)	29 (81%)	62 (84%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 działanie niepożądane efanezoktokogu alfa*, n (%)	3 (8%)	0 (0%)	3 (4%)

Punkt końcowy	Pacjenci < 6 lat, N=38	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat, N=36	Pacjenci ogółem, N=74
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	5 (13%)	4 (11%)	9 (12%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie działanie niepożądane efanezoktokogu alfa*, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane istotne medycznie (stanowiące przedmiot szczególnego zainteresowania), n (%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
Zdarzenie niepożądane skutkujące przerwaniem terapii, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

*W ocenie badacza związane z zastosowaniem efanezoktokogu alfa.

U 3 (4%), spośród 62 pacjentów odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, które w opinii badacza należało wiązać ze stosowaniem efanezoktokogu alfa, co wpisuje się w definicję działania niepożądanego. U 9 pacjentów (12%) odnotowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego, ale w ocenie badacza żadne z tych zdarzeń nie było związane ze stosowaniem testowanego leku.

Istotne medycznie zdarzenie niepożądane (stanowiące przedmiot szczególnego zainteresowania) definiowane były jako zdarzenia poważne, lub inne niż poważne, związane z objawami przedawkowania, rozwojem inhibitora, wystąpieniem reakcji alergicznej ≥ 3 stopnia nasilenia (zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 5.0), reakcją anafilaktyczną związaną z podaniem badanego leku lub incydentem zakrzepowym lub zatorowym (z wyjątkiem zakrzepowego zapalenia żył w miejscu iniekcji). U jednego pacjenta w wieku <6 lat wystąpiło istotne medycznie zdarzenie niepożądane pod postacią pokrzywki po zjedzeniu czekolady [1].

Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, odnotowane u $\geq 5\%$ pacjentów; populacja FAS [1], [7], [8].

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, n (%)	Pacjenci < 6 lat, N=38	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat, N=36	Pacjenci ogółem, N=74
Pozytywny wynik testu SARS-CoV-2	7 (18%)	4 (11%)	11 (15%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (16%)	5 (14%)	11 (15%)
Gorączka	8 (21%)	1 (3%)	9 (12%)
Bezobjawowy Covid-19	2 (5%)	5 (14%)	7 (9%)
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	5 (13%)	1 (3%)	6 (8%)
Uraz głowy	1 (3%)	5 (14%)	6 (8%)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, n (%)	Pacjenci < 6 lat, N=38	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat, N=36	Pacjenci ogółem, N=74
Zapalenie nosogardła	3 (8%)	3 (8%)	6 (8%)
Bóle stawów	0 (0%)	5 (14%)	5 (7%)
Bóle kończyn górnych lub dolnych	2 (5%)	3 (8%)	5 (7%)
Wymioty	4 (11%)	1 (3%)	5 (7%)
Infekcja wirusowa	3 (8%)	1 (3%)	4 (5%)
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	3 (8%)	1 (3%)	4 (5%)
Biegunka	3 (8%)	1 (3%)	4 (5%)
Kontuzje	1 (3%)	3 (8%)	4 (5%)

Częste zdarzenia niepożądane, definiowane jako występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, zostały podsumowane w Tabeli 19. Wśród nich najczęściej występowały (u $\geq 10\%$ uczestników): pozytywny wynik testu na zakażenie wirusem SARS-CoV-2, infekcja górnych dróg oddechowych oraz gorączka. Nie odnotowano przypadków reakcji alergicznych w stopniu 3 lub wyższym lub anafilaksji. Nie zostały zareportowane żadne incydenty o charakterze zakrzepowym i zatorowym [1].

Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - działania niepożądane związane ze stosowaniem efanezoktokogu alfa, populacja FAS [1].

Działanie niepożądane efanezoktokogu alfa, n (%)	Pacjenci < 6 lat, N=38	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat, N=36	Pacjenci ogółem, N=74
Hematochezja	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
Wzrost poziomu czynnika VIII w teście chromogennym	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
Wzrost stężenia antygenu czynnika von Willebranda	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)

W przebiegu badania wystąpiło 5 zdarzeń niepożądanych, które w ocenie badacza należało wiązać ze stosowaniem efanezoktokogu alfa, co wpisuje się w definicję działań niepożądanych leku: obecność świeżej krwi w stolcu (n=1), wzrost poziomu ALT (n=1), wzrost poziomu AST (n=1), wzrost poziomu czynnika VIII w teście chromogennym (n=1) oraz wzrost stężenia antygenu czynnika von Willebranda (n=1). Żadne z działań niepożądanych nie zostało zaklasyfikowane do kategorii ciężkich. Wystąpienie

działań niepożądanych związanych z terapią w żadnym przypadku nie było powodem przerwania udziału w badaniu [1].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU ≥ 12 LAT UPRIEDNIO LECZONYCH Z POWODU CIĘŻKIEJ HEMOFILII A

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy o akronimie XTEND-1 [9]-[26], oceniające efekty stosowania efanezoktokogu alfa u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, uprzednio leczonych (innymi preparatami czynnika VIII lub emicizumabem lub krioprecypitatem) z powodu ciężkiej hemofilii A. Łącznie 159 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania i rozpoczęło terapię z zastosowaniem efanezoktokogu alfa w jednej z grup:

- 133 pacjentów w grupie A: efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg raz w tygodniu w ramach leczenia profilaktycznego przez 52 tygodnie,
- 26 pacjentów w grupie B: efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg w schemacie leczenia na żądanie przez 26 tygodni, a następnie efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg raz w tygodniu w leczeniu profilaktycznym przez kolejne 26 tygodni [9].

W przebiegu badania zezwolono na podawanie efanezoktokogu alfa na żądanie w następującym schemacie [9]:

- w przypadku epizodów krwawienia jednorazowo dożylnie dawka 50 j.m./kg m.c.; przy braku efektu (na podstawie opinii opiekuna po konsultacji z badaczem): co 2-3 dni dożylnie 30 lub 50 j.m./kg m.c.; powrót do dawki profilaktycznej po 72 godzinach od zatrzymania epizodu krwawienia dawką 50 j.m./kg m.c. lub niezwłocznie po osiągnięciu efektywnego leczenia dawką 30 j.m./kg m.c.;
- u pacjentów poddawanych w trakcie badania poważnym zabiegom chirurgicznym: nasycająca dawka przedoperacyjna jednorazowo dożylnie 50 j.m./kg m.c.; dodatkowo w razie potrzeby możliwe podawanie efanezoktokogu alfa dożylnie w dawce 30 lub 50 j.m./kg m.c. co 2-3 dni [9].

Badanie przeprowadzono w 40 ośrodkach z 15 różnych krajów okresie od 19.11.2019 do 03.02.2022. Ostatecznie do udziału w badaniu zakwalifikowano 159 uczestników. Okres leczenia trwał 52 tygodnie [25].

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Podsumowanie metodyki badania o akronimie XTEND-1 [9].

Opis metodyki badania	XTEND-1
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy III, wieloośrodkowe, otwarte
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z aktywnością czynnika VIII < 1 j.m./dL ($< 1\%$) lub udokumentowanym genotypem odpowiedzialnym za występowanie ciężkiej hemofilii A, uprzednio poddawani ekspozycji na rekombinowany lub osoczopochodny czynnik VIII lub krioprecypitat przez ≥ 150 dni, N = 159. Do grupy A (N=133) włączono pacjentów leczonych przed badaniem w ramach schematu profilaktycznego. Grupę B (N=26) stanowili pacjenci otrzymujący przed włączeniem do badania epizodyczne leczenie (na żądanie).

Opis metodyki badania	XTEND-1
	Główne kryteria włączenia: - grupa A: ciężka hemofilia A uprzednio poddawana leczeniu profilaktycznemu; - grupa B: ciężka hemofilia A uprzednio poddawana terapii z zastosowaniem czynnika VIII w schemacie na żądanie, w wywiadzie przynajmniej 6 epizodów krwawienia w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie lub co najmniej 12 epizodów krwawienia w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie. Główne kryteria wykluczenia: - nadwrażliwość lub anafilaksja na jakikolwiek produkt czynnika VIII w wywiadzie; - pozytywny wynik testu na wykrycie inhibitora czynnika VIII ($\geq 0,6$ BU/ml) lub pozytywny wynik testu w wywiadzie; - kliniczne przesłanki lub symptomy świadczące o obniżonej odpowiedzi na czynnik VIII. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 14.4).
Schemat leczenia	Schemat leczenia: - grupa A: efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg raz w tygodniu w schemacie profilaktycznym przez 52 tygodnie; - grupa B: efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg w schemacie leczenia na żądanie przez 26 tygodni, a następnie efanezoktokog alfa, 50 j.m./kg raz w tygodniu w leczeniu profilaktycznym przez kolejne 26 tygodni; - w przypadku epizodów krwawienia: efanezoktokog alfa 50 j.m./kg m.c. jednorazowo; przy braku efektu: efanezoktokog alfa 30/ lub 0 j.m./kg m.c. co 2-3 dni w zależności od potrzeb, - nasycająca dawka przedoperacyjna u pacjentów poddawanych w trakcie badania poważnym zabiegom chirurgicznym: efanezoktokog alfa 50 j.m./kg m.c. jednorazowo; dodatkowo w razie potrzeby możliwe podawanie efanezoktokogu alfa w dawce 30 lub 50 j.m./kg m.c. co 2-3 dni. Schemat leczenia zgodny z ChPL Altuvoc[®].
Okres leczenia/obserwacji	52 tygodnie w okresie leczenia
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy Średnia wartość rocznego wskaźnika epizodów krwawień w grupie A. Epizody krwawienia odnotowywane były przez pacjentów lub ich opiekunów w elektronicznym dzienniku, po uprzednim przeszkoleniu, zgodnie z definicją i kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).
	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy Porównanie wartości rocznego wskaźnika epizodów krwawień w grupie A i wartości wskaźnika podczas profilaktyki przed badaniem w podgrupie pacjentów, którzy uczestniczyli w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu wstępnym (242HA201/OBS16221), i u których dostępne były co najmniej 6-miesięczne dane dotyczące skuteczności zarówno z badania wstępnego, jak i XTEND-1
	Wystąpienie rozwoju inhibitora czynnika VIII (przeciwciał neutralizujących przeciwko czynnikowi VIII)
	Obecność inhibitorów czynnika VIII i przeciwciał przeciwelektrowych oceniono za pomocą metody Bethesda zmodyfikowanej przez Nijmegen i zwalidowanego testu na wykrycie przeciwciał przeciwelektrowych specyficznych dla efanezoktokogu alfa, przeprowadzonego przez centralne laboratorium. Za punkt odcięcia przyjęty do potwierdzenia rozwoju inhibitora przyjęto wynik $\geq 0,6$ BU/ml potwierdzony kolejną pozytywną próbą uzyskaną po 2 - 4 tygodniach. Próbkę do oznaczeń zostały pobrane podczas badania przesiewowego, na początku badania oraz w tygodniach 4, 13, 26 i 52.
	- Roczny wskaźnik epizodów krwawień w zależności od typu i lokalizacji - Porównanie wartości rocznego wskaźnika epizodów krwawień w grupie B podczas leczenia w oparciu o dawki profilaktyczne, z wartościami tego wskaźnika podczas leczenia w oparciu o dawkowanie na żądanie
	Wyniki leczenia epizodów krwawień Wyniki leczenia epizodów krwawień zostały ocenione z wykorzystaniem 4-punktowej skali odpowiedzi zgodnej z wytycznymi ISTH. Odpowiedź na leczenie była oceniana jako: „doskonała”, „dobra”, „umiarkowana” lub „brak odpowiedzi”. Schemat postępowania przedoperacyjnego

Opis metodyki badania	XTEND-1
	Odpowiedź hemostatyczna na leczenie chirurgiczne oceniona została za pomocą 4-punktowej skali ISTH. Farmakokinetyka Próbki krwi do oceny farmakokinetycznej (do 336 godzin po podaniu leku) pobrano od pacjentów z grupy A w 1 i 26 tygodniu badania. U pozostałych pacjentów oznaczono aktywność czynnika VIII w 1 tygodniu badania (do 168 godzin po podaniu leku). Pobór próbek do oceny maksymalnej i minimalnej aktywności czynnika VIII miała miejsce w 4 i 13 tygodniu w grupie A oraz w 26, 39 i 52 tygodniu w obu badanych grupach. Aktywność czynnika VIII została oceniona poprzez wykonanie oznaczenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz zgodnie z wytycznymi WHO. Jakość życia Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem w hemofilii u pacjentów ≥ 17 roku życia przeprowadzona została z użyciem kwestionariusza Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) oraz metody pomiaru natężenia bólu Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pain Intensity-Form 3a, mierzącej największe natężenie bólu w przeciągu ostatnich 7 dni. Występowanie zmian chorobowych w stawach Występowanie zmian chorobowych w stawach oceniano za pomocą skali Hemophilia Joint Health Score (HJHS; zakres 0-124, im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia stawów; wynik zerowy oznacza całkowity brak upośledzenia funkcji stawów) Ustąpienie krwawień do stawów docelowych Jako staw docelowy zdefiniowany został staw główny, do którego wystąpiło co najmniej 6 epizodów spontanicznego krwawienia w przeciągu 6 kolejnych miesięcy przed rozpoczęciem badania. Ustąpienie krwawień do stawów docelowych oceniono w 52 tygodniu zgodnie z kryteriami ISTH i definiowano je jako wystąpienie nie więcej niż 2 krwawień w ciągu 12 miesięcy ekspozycji na efanezoktokog alfa. Wywiad dotyczący wrażeń pacjentów z zastosowanego leczenia Profil bezpieczeństwa Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w trakcie badania
Zastosowane w referencji metody statystyczne	Pierwszorzędowy punkt końcowy został oceniony z wykorzystaniem modelu ujemnej regresji dwumianowej. Roczne wskaźniki epizodów krwawienia obliczono na podstawie liczby epizodów krwawienia w okresie oceny skuteczności. W przypadku, gdy górna granica przedziału ufności [97,5% CI] w grupie A wyniosła 6 lub mniej, podjętą interwencję uznawano za skuteczną. Jednostkowe porównanie rocznego wskaźnika epizodów krwawień w grupie A w okresie leczenia w dawkach profilaktycznych z wartością wskaźnika sprzed badania przeprowadzono z zastosowaniem modelu ujemnej regresji dwumianowej. Niegorszość (<i>non-inferiority</i>) i wyższość (<i>superiority</i>) efanezoktokogu alfa stosowanego w leczeniu profilaktycznym oceniano sekwencyjnie. Skorygowana średnia zmiana wartości wyników uzyskiwanych w Haem-A-QoL, PROMIS i HJHS w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, została oszacowana za pomocą modeli mieszanych efektów z powtarzanymi pomiarami, w ramach wstępnie określonych ram testowania. Wartości wyjściowe czynnika VIII określono po minimalnym okresie wypłukiwania wynoszącym 4 lub 5 dni, w zależności od typu poprzedniej terapii oraz przed podaniem pierwszej dawki efanezoktokogu alfa. Zmienne farmakokinetyczne obliczono w oparciu o wartość aktywności czynnika VIII skorygowaną o wartość wyjściową. Profil bezpieczeństwa przeanalizowano za pomocą zmiennych opisowych. Częstość występowania rozwoju inhibitora czynnika VIII wyznaczono w oparciu o rozkład dwumianowy z 95% przedziałem ufności.
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	Pierwszorzędowy punkt końcowy został oceniony w populacji FAS (ang. <i>Full analysis set</i>) obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa. Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>Full analysis set</i>). Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. <i>Safety analysis set</i>), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa.

Spośród wszystkich uczestników dziesięciu pacjentów (6%) nie ukończyło badania: trzech pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, trzech pacjentów przyjmowało jednocześnie inne leki niedozwolone w przebiegu badania, jeden pacjent nie ukończył badania z powodu zdarzenia niepożądanego, jeden pacjent z grupy B zmarł podczas leczenia w schemacie profilaktycznym, u jednego z uczestników nastąpiło naruszenie protokołu, a jeden z pacjentów zrezygnował z udziału w badaniu z innego powodu [9].

Jedną pacjentkę z ciężką hemofilią A zakwalifikowano do grupy A. Prawie połowa pacjentów miała genotyp związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju inhibitorów czynnika VIII (36% miało inwersje intronu 22, a 9% miało mutacje nonsensowne) [9].

Szczegółowe dane na ten temat przedstawiono w aneksie, w rozdziale 14.4.

Średnia ($\pm$ SD) liczba dni ekspozycji na efanezoktokog alfa wynosiła $48,4 \pm 10,5$ w całej populacji, $50,9 \pm 9,1$ w grupie A, $11,9 \pm 4,3$ w okresie leczenia na żądanie w grupie B i $23,8 \pm 6,1$ dni w okresie profilaktyki w grupie B. Przestrzeganie łącznego dawkowania i odstępu między podaniami wynosiło 98% w grupie A i 88% w grupie B [9].

Wyniki badania XTEND-1 opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych wraz z suplementami [9], [10], [15], które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [11]-[24] i rejestrów badań klinicznych [25], [26].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W PROFILAKTYCE I LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU ≥ 12 LAT Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w badaniu XTEND-1 [9]-[26] przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa (w badaniu populacja określona jako FAS, tj. *full analysis set*). W trakcie 12-miesięcznego okresu trwania badania, w ramieniu A średni (SD) okres oceny skuteczności wynosił 47,6 (8,77) tygodnia, a w grupie B 25,1 (1,1) tygodnia w czasie leczenia na żądanie i 22,9 (6,0) tygodnia w czasie profilaktyki efanezoktokogiem alfa [15].

Roczny wskaźnik epizodów krwawień w grupie A (główny punkt końcowy)

Tabela 22. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - roczny wskaźnik krwawień (ABR) w grupie A [9], [13], [15], [22], [24], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa (N=133)
Krwawienia leczone [główny punkt końcowy]	
Średnia ABR oszacowana w oparciu o model [95% CI] (SD)	0,71 [0,52; 0,97]
Średnia obserwowana liczba ABR (SD)	0,71 (1,43)
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 1,04)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	86 (65%)
Wszystkie krwawienia	
Średnia obserwowana liczba ABR (SD)	1,10 (1,92)
Spontaniczne krwawienia	
Średnia ABR (SD)	0,29 (0,73)
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	107 (80%)
Krwawienia do stawów	
Średnia ABR [95% CI]	0,52 (1,09)
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 1,02)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	96 (72%)
Pacjenci bez spontanicznych krwawień, n (%)	112 (84,2%)
Krwawienia spowodowane urazem	
Średnia ABR (SD)	0,36 (0,83)
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	103 (77,4%)
Krwawienia do mięśni	
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)
Krwawienia wewnętrzne	

Punkt końcowy	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa (N=133)
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)
Krwawienia do skóry/błon śluzowych	
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)

ABR – roczny wskaźnik krwawień, IQR – przedział międzykwartylowy, CI – przedział ufności

W grupie A, mediana rocznego wskaźnika epizodów leczonych krwawień wyniosła 0,00 [IQR: 0,0; 1,04], a szacowany średni wskaźnik epizodów krwawień [95% CI] ukształtował się na poziomie 0,71 [0,52; 0,97], zatem efanezoktokog został uznany za skuteczną interwencję. Ponadto odpowiedź na leczenie we wszystkich przypadkach została przez lekarzy oceniona jako „doskonała” lub „skuteczna”. W grupie A u 65% pacjentów z możliwymi do oceny danymi nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, a u 93% wystąpiły ≤ 2 krwawienia [9].

Porównanie wartości rocznego wskaźnika epizodów krwawień w grupie A i wartości wskaźnika podczas profilaktyki przed badaniem w podgrupie pacjentów, którzy uczestniczyli w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu wstępnym (242HA201/OBS16221), i u których dostępne były co najmniej 6-miesięczne dane dotyczące skuteczności zarówno z badania wstępnego, jak i XTEND-1

Ogółem w porównaniu uwzględniono 78 pacjentów (w wieku 12–69 lat), którzy otrzymywali przez ≥ 6 miesięcy standardową profilaktykę czynnikiem VIII (w tym 44 pacjentów profilaktykę czynnikiem VIII o standardowym okresie półtrwania [rekombinowanym lub osoczopochodnym] i 34 pacjentów czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania) [18].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - wartości ABR w grupie A przed udziałem w badaniu i po wdrożeniu profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa [9], [18], [24], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa A – przed udziałem w badaniu	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa
Jednostkowe porównanie rocznego wskaźnika epizodów krwawień		
Mediana ABR [IQR]	1,06 [0-3,74], N=78	0 [0-1,04], N=78
Średnia liczba ABR [95% CI], na podstawie modelu	2,96 [2,00-4,37]	0,69 [0,43;1,11]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-2,27 [-3,44; -1,10]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,23 [0,13-0,42]	
Wartość p *	< 0,001	
Jednostkowe porównanie rocznego wskaźnika epizodów krwawień do stawów		
Mediana ABR [IQR]	0,00 [0,00; 2,83]	0,00 [0,00; 1,02]

Punkt końcowy	Grupa A – przed udziałem w badaniu	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa
Średnia liczba ABR [95% CI]	1,99 [1,27; 3,10]	0,44 [0,28; 0,71]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-1,55 [-2,46; -0,64]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,22 [0,12; 0,43]	
Wartość p	<0,0001	
Jednostkowe porównanie rocznego wskaźnika epizodów spontanicznych krwawień		
Mediana ABR [IQR]	0,00 [0,00; 1,96]	0,00 [0,00; 0,00]
Średnia liczba ABR [95% CI]	1,53 [1,02; 2,28]	0,32 [0,20; 0,52]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-1,20 [-1,84; -0,57]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,21 [0,11; 0,40]	
Wartość p	<0,0001	
Jednostkowe porównanie rocznego wskaźnika epizodów spontanicznych krwawień do stawów		
Mediana ABR [IQR]	0,00 [0,00; 1,79]	0,00 [0,00; 0,00]
Średnia liczba ABR [95% CI]	0,17 [0,77; 1,76]	0,24 [0,15; 0,40]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-0,93 [-1,42; -0,43]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,21 [0,11; 0,40]	
Wartość p	<0,0001	

ABR – roczny wskaźnik krwawień, IQR – przedział międzykwartylowy, CI – przedział ufności

* wartość p odnosząca się do hipotezy zerowej zakładającej, że wskaźnik profilaktyki efanezoktokogiem alfa w porównaniu z profilaktyką przed badaniem jest równy 1.

Przejsie ze standardowej profilaktyki z wykorzystaniem czynnika VIII w grupie A na profilaktykę z zastosowaniem efanezoktokogu alfa wiązało się z istotną statystycznie redukcją średniego rocznego wskaźnika epizodów krwawień z 2,96 na 0,69, co w praktyce wiązało się ze zmniejszeniem jego wartości o 77%. Oznacza to, w kontekście rozpatrywanego punktu końcowego, wyższą skuteczność efanezoktokogu alfa od standardowo stosowanej profilaktyki.

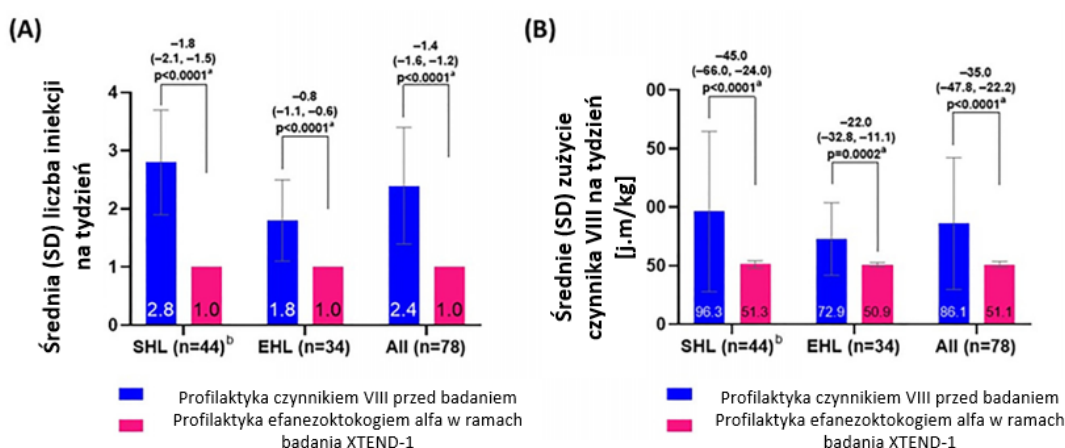
W wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa wykazano również istotną statystycznie redukcję poszczególnych kategorii krwawień, w tym krwawień do stawów, spontanicznych krwawień czy spontanicznych krwawień do stawów. Analogiczne zależności wykazano również w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej czynnikami VIII o standardowym okresie półtrwania jak i wydłużonym okresie półtrwania, przy czym w subpopulacji leczonej wcześniej czynnikami VIII o standardowym okresie półtrwania redukcja ABR w wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa była liczbowo większa, niż w populacji leczonej czynnikami VIII o wydłużonym okresie półtrwania [18].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - wartości ABR w grupie A przed udziałem w badaniu i po wdrożeniu profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa, w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na rodzaj stosowanego wcześniej leczenia tj. czynników VIII o standardowym (SHL) lub wydłużonym (EHL) okresie półtrwania [18].

Punkt końcowy	Stosowanie SHL przed badaniem w ramach profilaktyki, N=44*	Efanezoktokog alfa w ramach profilaktyki, N=44	Stosowanie EHL przed badaniem w ramach profilaktyki, N=34*	Efanezoktokog alfa w ramach profilaktyki, N=34
Epizody krwawienia ogólnie				
Średnia liczba ABR [95% CI]	3,23 [1,85; 5,63]	0,79 [0,40; 1,56]	2,61 [1,63; 4,20]	0,55 [0,33; 0,92]
Mediana ABR [IQR]	1,05 [0,00-3,42]	0,00 [0,00; 1,04]	1,10 [0,00; 4,50]	0,00 [0,00; 1,02]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-2,44 [-4,31; -0,57]		-2,06 [-3,23; -0,89]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,24 [0,10; 0,58]		0,21 [0,12; 0,37]	
Wartość p	0,0015		<0,0001	
Krwawienia dostawowe				
Średnia liczba ABR [95% CI]	2,30 [1,23; 4,29]	0,46 [0,22; 0,93]	1,59 [0,98; 2,59]	0,43 [0,26; 0,73]
Mediana ABR [IQR]	0,00 [0,00; 3,05]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 2,25]	0,00 [0,00; 1,02]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-1,84 [-3,33; -0,36]		-0,16 [-1,93; -0,40]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,20 [0,08; 0,52]		0,27 [0,14; 0,51]	
Wartość p	0,0011		<0,0001	
Spontaniczne krwawienia				
Średnia liczba ABR [95% CI]	1,77 [1,06; 2,95]	0,41 [0,22; 0,74]	1,22 [0,65; 2,27]	0,22 [0,10; 0,46]
Mediana ABR [IQR]	0,00 [0,00; 2,50]	0,00 [0,00; 1,01]	0,00 [0,00; 1,76]	0,00 [0,00; 0,00]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-1,36 [-2,32; -0,40]		-1,00 [-1,75; -0,25]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,23 [0,10; 0,53]		0,18 [0,07; 0,44]	
Wartość p	0,0005		0,0002	
Spontaniczne krwawienia do stawów				

Punkt końcowy	Stosowanie SHL przed badaniem w ramach profilaktyki, N=44*	Efanezoktokog alfa w ramach profilaktyki, N=44	Stosowanie EHL przed badaniem w ramach profilaktyki, N=34*	Efanezoktokog alfa w ramach profilaktyki, N=34
Średnia liczba ABR [95% CI]	1,40 [0,83; 2,35]	0,29 [0,15; 0,54]	0,86 [0,46; 1,63]	0,18 [0,08; 0,43]
Mediana ABR [IQR]	0,00 [0,00; 2,03]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 1,76]	0,00 [0,00; 0,00]
Średnia zmiana ABR po 52 tygodniach względem wartości sprzed badania [95% CI]	-1,11 [-1,89; -0,34]		-0,68 [-1,21; -0,15]	
Współczynnik częstości w porównaniu z wartością przed badaniem [95% CI]	0,20 [0,09; 0,49]		0,21 [0,09; 0,53]	
Wartość p	0,0004		0,0009	

ABR – roczny wskaźnik krwawień, IQR – przedział międzykwartylowy, CI – przedział ufności; *osoczipochodnych lub rekombinowanych.



Rysunek 3. Średnia tygodniowa liczba iniekcji i średnie tygodniowe zużycie czynnika VIII stosowanego w ramach profilaktyki u pacjentów w wieku >12 lat z ciężką hemofilią przed badaniem XTEND-1, w porównaniu z wartościami podczas stosowania efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki w badaniu XTEND-1 [18].

SHL – czynniki VIII o standardowym okresie półtrwania; EHL – czynniki VIII o wydłużonym okresie półtrwania; All – pacjenci leczeni przed badaniem SHL lub EHL w ramach profilaktyki.

Ogółem 42,3% pacjentów nie miało krwawienia przed badaniem (mediana okresu obserwacji: 50,05 tygodni) w porównaniu z 64,1% w badaniu (mediana: 50,09 tygodni). Średnia (SD) liczba zastrzyków w leczeniu krwawienia wynosiła 1,8 (5,10) przed badaniem w porównaniu z 1,1 (0,30) w badaniu. Średnia [95% CI] zmiana w tygodniowej częstotliwości zastrzyków i zużyciu czynnika VIII wyniosła

odpowiednio -1,37 [-1,59, -1,15] dawek i -35,00 [-47,82, -22,18] j.m./kg. Średnia [95% CI] zmiana w rocznym zużyciu czynnika VIII wyniosła -1828,22 [-2491,88, -1164,57] j.m./kg [18]. Oznacza to, że zastosowanie efanezoktokogu alfa w porównaniu w wcześniejszą terapią czynnikami VIII wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją liczby podań leku w ciągu tygodnia jak i dawką stosowanego czynnika VIII, w tym zarówno w porównaniu z wcześniejszą terapią czynnikami VIII o standardowym okresie półtrwania jak i czynnikami VIII o wydłużonym okresie półtrwania (większa różnica na korzyść efanezoktokogu alfa była widoczna w przypadku porównania z czynnikami VIII o standardowym okresie półtrwania).

Porównanie wartości rocznego wskaźnika epizodów krwawień w grupie B podczas leczenia na żądanie z wartościami tego wskaźnika podczas leczenia profilaktycznego

Roczny wskaźnik epizodów krwawień w grupie B zmniejszył się po zmianie sposobu leczenia efanezoktokogiem alfa ze schematu na żądanie na leczenie profilaktyczne.

Tabela 25. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - roczny wskaźnik krwawień (ABR) w grupie B [9], [13], [14], [15], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa B – leczenie na żądanie efanezoktokogiem alfa (N=26)	Grupa B – leczenie profilaktyczne efanezoktokogiem alfa (N=26)
Krwawienia leczone		
Średnia liczba ABR (SD)	21,42 (7,41)	0,69 (1,35)
Mediana ABR [IQR]	21,13 (15,12; 27,13)	0,00 (0,00; 0,00)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	0	20 (76,9%)
Wszystkie krwawienia		
Średnia liczba ABR (SD)	22,22 (7,94)	0,84 (1,61)
Spontaniczne krwawienia		
Średnia liczba ABR (SD)	15,87 (9,28)	0,45 (1,13)
Mediana ABR [IQR]	16,69 (8,64-23,76)	0 (0-0)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	1 (4%)	22 (85%)
Krwawienia do stawów		
Średnia liczba ABR [95% CI]	17,45 (7,31)	0,61 (1,33)
Mediana ABR [IQR]	18,42 (10,80-23,90)	0 (0-0)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	0 (0%)	21 (81%)
Pacjenci bez spontanicznych krwawień, n (%)	1 (3,8%)	23 (88,5%)
Krwawienia spowodowane urazem		
Średnia liczba ABR (SD)	-	0,15 (0,78)
Mediana ABR [IQR]	3,95 (0,00-6,48)	0 (0-0)
Pacjenci bez krwawień, n (%)	8 (30,8%)	25 (96,2%)
Krwawienia do mięśni		

Punkt końcowy	Grupa B – leczenie na żądanie efanezoktokogiem alfa (N=26)	Grupa B – leczenie profilaktyczne efanezoktokogiem alfa (N=26)
Mediana ABR [IQR]	0 (0-4,15)	0 (0-0)
Krwawienia wewnętrzne		
Mediana ABR [IQR]	0 (0-0)	0 (0-0)
Krwawienia do skóry/błon śluzowych		
Mediana ABR [IQR]	0 (0-2,09)	0 (0-0)

ABR – roczny wskaźnik krwawień, IQR – przedział międzykwartylowy, CI – przedział ufności

W grupie B roczny wskaźnik leczonych krwawień zmniejszył się po przejściu pacjentów z leczenia efanezoktokogiem alfa na żądanie na leczenie profilaktyczne z (średnia [$\pm$ SD]) 21,42 $\pm$ 7,41 do 0,69 $\pm$ 1,35. Odsetek pacjentów, którzy nie raportowali występowania krwawień wzrósł z 0% podczas leczenia na żądanie do 76,9% podczas stosowania efanezoktokogu alfa raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg m.c. W wyniku leczenia profilaktycznego efanezoktokogiem alfa, odsetek pacjentów bez krwawień spontanicznych oraz bez krwawień do stawów wynosił odpowiednio 85% i 81% [9].

Analiza pacjentów w grupach w zależności od liczby odnotowanych krwawień

Tabela 26. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - pacjenci pogrupowani w zależności od liczby odnotowanych krwawień [15].

Punkt końcowy	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa (N=133)	Grupa B – leczenie na żądanie efanezoktokogiem alfa (N=26)	Grupa B – leczenie profilaktyczne efanezoktokogiem alfa (N=26)
Całkowita liczba epizodów krwawienia, n	134	278	10
Pacjenci bez krwawień, n (%)	75 (56,4%)	0 (0%)	19 (73,1%)
Pacjenci z ABR >0-5, n (%)	53 (39,8%)	0 (0%)	6 (23,1%)
Pacjenci z ABR >5-10, n (%)	3 (2,3%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Pacjenci z ABR >10-20, n (%)	2 (1,5%)	10 (38,5%)	0 (0%)
Pacjenci z ABR >20, n (%)	0 (0%)	15 (57,7%)	0 (0%)

ABR – roczny wskaźnik krwawień.

W czasie trwania badania, 56,4% leczonych profilaktycznie efanezoktokogiem alfa w grupie A nie doświadczyło żadnego krwawienia, z kolei w trakcie leczenia na żądanie w grupie B wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego krwawienia, a po przestawieniu na terapię profilaktyczną 73,1% chorych nie doświadczyło żadnych epizodów krwawienia.

Wyniki leczenia epizodów krwawień

W trakcie przebiegu badania odnotowano łącznie 362 przypadki krwawienia, przy czym większość z nich (n=268) dotyczyła pacjentów z grupy B będących w trakcie leczenia efanezoktokogiem alfa na żądanie [9], [13], [14]. Spośród 86 epizodów krwawienia w ramieniu A, 33 (38%) było spontanicznych, 45 (52%) pourazowych i 8 (9%) o nieznanej etiologii. Odpowiednie wartości w ramieniu B wynosiły 197 (74%), 62 (23%) i 9 (3%) w okresie leczenia na żądanie i 5 (63%), 2 (25%) i 1 (13%) w czasie leczenia profilaktycznego. Większość epizodów krwawienia wystąpiła w stawach (ogółem 79%) i mięśniach (14%) [13], [14], [15].

W grupie A, 18 leczonych epizodów krwawienia samoistnego wystąpiło w ciągu 5–7 dni po ostatniej dawce profilaktycznej efanezoktokogu alfa, 13 wystąpiło 3–4 dni po podaniu ostatniej dawki, a 2 wystąpiły 0–2 dni po ostatniej dawce. W przypadku dwóch krwawień samoistnych, które wystąpiły w ciągu 0–2 dni po podaniu dawki, u żadenego z pacjentów nie odnotowano stawów docelowych na początku badania, a wyniki w skali zdrowia stawów (HJHS) na początku badania wynosiły odpowiednio 13 i 32 (zakres HJHS wynosi 0–124, przy czym 0 jest wartością optymalną). Na podstawie dostępnych danych, 1 z tych 2 uczestników doświadczył krwawienia do kostki po długim okresie chodzenia. Ogółem 26 pacjentów w grupie A miało łącznie 33 leczone epizody krwawienia samoistnego, przy czym 21 z tych uczestników (81%) doświadczyło pojedynczego epizodu krwawienia samoistnego. W przypadku epizodów krwawienia pourazowego 19 wystąpiło w okresie 3–4 dni i 5–7 dni po podaniu ostatniej dawki profilaktycznej, a 5 wystąpiło w okresie 0–2 dni po podaniu ostatniej dawki profilaktycznej [15].

Tabela 27. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – rodzaj leczonych epizodów krwawienia [15].

Punkt końcowy	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa (N=133)	Grupa B – leczenie na żądanie efanezoktokogiem alfa (N=26)	Grupa B – leczenie profilaktyczne efanezoktokogiem alfa (N=26)
Całkowita liczba leczonych epizodów krwawienia, n	86	268	8
Rodzaj leczonych epizodów krwawienia			
Spontaniczne, n (%)	33 (38,4%)	197 (73,5%)	5 (62,5%)
Pourazowe, n (%)	45 (52,3%)	62 (23,1%)	2 (25%)
Nieznane, n (%)	8 (9,3%)	9 (3,4%)	1 (12,5%)
Lokalizacja leczonych epizodów krwawienia			
Dostawowe, n (%)	61 (56,5%)	291 (81,1%)	7 (87,5%)
Domięśniowe, n (%)	25 (23,1%)	27 (10,0%)	0 (0%)
Wewnętrzne, n (%)	7 (6,5%)	5 (1,9%)	0 (0%)
Do skóry/błon śluzowych, n (%)	15 (13,9%)	18 (6,7%)	1 (12,5%)

Punkt końcowy	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa (N=133)	Grupa B – leczenie na żądanie efanezoktokogiem alfa (N=26)	Grupa B – leczenie profilaktyczne efanezoktokogiem alfa (N=26)
Nieznana lokalizacja, n (%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)

Pojedyncze podanie dawki efanezoktokogu alfa (50 j.m./kg m.c.) podczas wystąpienia krwawienia w 97% przypadków krwawień okazało się być wystarczające do jego zatrzymania. Spośród 334 leczonych efanezoktokogiem alfa krwawień poddanych ocenie, w przypadku 95% z nich (n=317) odpowiedź na leczenie efanezoktokogiem alfa oceniono jako doskonałą lub dobrą [9], [13], [14], [15], [24].

Tabela 28. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – leczenie epizodów krwawienia [15].

Punkt końcowy	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa (N=133)	Grupa B – leczenie na żądanie efanezoktokogiem alfa (N=26)	Grupa B – leczenie profilaktyczne efanezoktokogiem alfa (N=26)	Łącznie, wszyscy pacjenci, N=159
Liczba iniekcji efanezoktokogu alfa wymaganych do zatrzymania krwawienia				
1, n (%)	81 (94,2%)	261 (97,4%)	8 (100%)	350 (96,7%)
2, n (%)	4 (4,7%)	7 (2,6%)	0 (0%)	11 (3,0%)
3, n (%)	1 (1,2%)*	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)

*Krwawienie po 3 zastrzykach było krwawieniem pourazowym w stawie, mięśni i skórze/śluzówce spowodowanym złamaniem ramienia.

Średnia (SD) i mediana (IQR) tygodniowej dawki profilaktycznej efanezoktokogu alfa wynosiła odpowiednio 51,3 (2,2) i 51,3 (50,4–52,1) j.m./kg dla uczestników ramienia A oraz 51,0 (1,3) i 50,9 (50,3–51,6) j.m./kg dla uczestników ramienia B w trakcie leczenia profilaktycznego [15].

Tabela 29. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – liczba dawek i całkowita dawka efanezoktokogu alfa a także odpowiedź na leczenie epizodów krwawienia [13], [14], [15], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa A	Grupa B		Wszyscy pacjenci, N=159
	Schemat profilaktyczny, N=133	Schemat na żądanie, N=26	Schemat profilaktyczny, N=26	
Liczba dawek efanezoktokogu alfa wymaganych do zatrzymania epizodu krwawienia, mediana (IQR)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	-
Dawka efanezoktokogu alfa w przeliczeniu na iniekcję, średnia (SD)	46,72 (9,22)	50,58 (2,47)	45,74 (9,52)	49,56 (5,42)
Dawka efanezoktokogu alfa w przeliczeniu na iniekcję, mediana (IQR)	50,85 (47,17-52,20)	50,90 (50,00-51,43)	50,30 (40,00-51,42)	50,85 (50,00-51,51)

Punkt końcowy	Grupa A	Grupa B		Wszyscy pacjenci, N=159
	Schemat profilaktyczny, N=133	Schemat na żądanie, N=26	Schemat profilaktyczny, N=26	
Całkowita dawka efanezoktokogu alfa wymagana do zatrzymania epizodu krwawienia, średnia (SD)	49,95 (16,63)	51,74 (6,56)	54,74 (9,52)	51,18 (10,00)
Całkowita dawka efanezoktokogu alfa wymagana do zatrzymania epizodu krwawienia, mediana (IQR) [j.m./kg]	51,00 (50,00-52,42)	50,93 (50,03-51,47)	50,30 (40,00-51,42)	50,93 (50,00; 51,85)
Odpowiedź na leczenie epizodów krwawienia				
Doskonała, n (%)	39 (53,4%)	195 (76,5%)	5 (83,3%)	239 (71,6%)
Dobra, n (%)	21 (28,8%)	56 (22,0%)	1 (16,7%)	78 (23,4%)
Umiarkowana, n (%)	10 (13,7%)	4 (1,6%)	0 (0%)	14 (4,2%)
Brak odpowiedzi, n (%)	3 (4,1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,9%)

IQR – zakres międzykwartylowy.

Średnie (SD) i mediana (IQR) rocznego zużycia efanezoktokogu alfa w przeliczeniu na uczestnika badania klinicznego w okresie oceny skuteczności wyniosły: 3131,8 (4113,2) j.m./kg i 2757,0 (2705,7–2805,8) j.m./kg dla uczestników w grupie A. Średnie (SD) i mediana (IQR) zużycie dla uczestników w grupie B wyniosły 1135,3 (404,9) j.m./kg i 1212,3 (769,9–1382,2) podczas leczenia na żądanie oraz 2751,5 (88,3) j.m./kg i 2737,5 (2718,7–2818,4) podczas leczenia profilaktycznego [15].

Ogólna odpowiedź pacjenta na leczenie efanezoktokogiem alfa, oceniana przez lekarza

Tabela 30. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - odpowiedź na efanezoktokog alfa w ocenie lekarza [15], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa A	Grupa B	
	Schemat profilaktyczny, N=133	Schemat na żądanie, N=26	Schemat profilaktyczny, N=26
Ogólna odpowiedź na leczenie efanezoktokogiem alfa, w ocenie lekarza, (%)			
Doskonała	95,7%	96,1%	93,2%
Efektywna	4,3%	3,9%	6,8%
Częściowo efektywna	0%	0%	0%
Nieefektywna	0%	0%	0%

W przypadku ponad 90% pacjentów, lekarz ocenił ogólną odpowiedź pacjenta na terapię efanezoktokogiem alfa jako doskonałą [25], [26].

Schemat postępowania przedoperacyjnego

Jednym z ocenianych parametrów była odpowiedź na zastosowanie efanezoktokogu alfa przed dużymi zabiegami chirurgicznymi. W definicji poważnego zabiegu chirurgicznego ujęto każdą procedurę operacyjną, która wymagała otwarcia głównej jamy ciała (np. jamy brzusznej, klatki piersiowej, czaszki), operację stawu, usunięcie narządu, ekstrakcję zębów trzonowych lub ≥ 3 zębów innych niż trzonowe, operację skutkującą zmianą budowy anatomicznej lub wymagającą przekroczenia bariery, np. opłucnej, otrzewnej czy opony twardej [9].

Tabela 31. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - odpowiedź na przedoperacyjne podanie efanezoktokogu alfa [9].

Punkt końcowy	Doskonała	Dobra	Umiarkowana	Brak odpowiedzi
Odpowiedź na przedoperacyjne podanie efanezoktokogu alfa, n (%)	12 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

W trakcie badania 13 pacjentów poddanych zostało 14 zabiegom wpisującym się w definicję poważnego zabiegu chirurgicznego. Dwie operacje miały miejsce po podaniu ostatniej dawki efanezoktokogu alfa, dlatego nie były brane pod uwagę w ocenie. Spośród pozostałych 12 poważnych zabiegów operacyjnych (6 ortopedycznych i 6 nieortopedycznych), hemostatyczna odpowiedź na przedoperacyjne podanie efanezoktokogu alfa we wszystkich przypadkach została oceniona przez badacza lub chirurga jako doskonała [9], [20]. Ogółem 11/12 pacjentów otrzymało jedno podanie okołoperacyjne efanezoktokogu alfa (1 pacjent nie otrzymał żadnej dawki leku), ze średnią (SD) dawką leku wynoszącą 41,65 (15,21) j.m./kg na podanie (od dnia -1 do 0 przed operacją) [25], [26] (mediana: 49,9 j.m./kg, zakres: 12,7-51,7 j.m./kg) [20]. Ogółem od dnia -1 do 14 po operacji, całkowita przyjęta średnia (SD) dawka efanezoktokogu alfa wynosiła 166,71 (72,48) j.m./kg. U żadnego z pacjentów nie było potrzeby transfuzji, a szacunkowa średnia (SD) utrata krwi wynosiła 143,33 (189,38) ml [25], [26] (mediana 75 ml, zakres: 0-500 ml, N=6) [20].

Występowanie zmian chorobowych w stawach, ustąpienie krwawienia do stawów docelowych

Występowanie zmian chorobowych w stawach oceniano za pomocą skali Hemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS; zakres 0-124, im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia stawów; wynik zerowy oznacza całkowity brak upośledzenia funkcji stawów). Wartość średniego (SD) ogólnego wyniku HJHS w grupie A w 52 tygodniu badania uległa istotnej poprawie w stosunku do wartości wyjściowej, ze średnią zmianą [95% CI] oszacowaną na -1,54 [-2,70; -0,37] punktu podobnie jak w grupie B, ze średnią zmianą [95% CI] oszacowaną na -4,1 [-7,94; -0,25] [9], [25], [26].

Tabela 32. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – ocena funkcji stawów zgodnie z HJHS [9], [11], [21], [24], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa A - Schemat profilaktyczny	Grupa B - Schemat na żądanie a następnie profilaktyka
Wyjściowy wynik w HJHS, średnia (SD) [punkty]	18,1 (18,4), N=116	26,3 (13,2), N=25
Średnia (liczona metodą najmniejszych kwadratów) zmiana wyniku w HJHS w 52 tygodniu względem wartości wyjściowych, [95% CI]	-1,54 [-2,70; -0,37], N=107	-4,1 [-7,94; -0,25], N=22
Wartość p*	0,0101	0,0382

HJHS - Hemophilia Joint Health Score. * dla zmiany w 52 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych.

W ramieniu A domeny HJHS z największą średnią (SD) zmianą (poprawą) względem wartości początkowej do tygodnia 52 to obrzęk -0,3 (1,2), zanik mięśni -0,3 (1,2), trzeszczenie przy ruchu -0,3 (1,2) i utrata zgięcia -0,3 (1,6). W ramieniu B domeny HJHS z największą średnią (SD) zmianą od wartości początkowej do tygodnia 52 to obrzęk -0,6 (1,1), czas trwania obrzęku -0,4 (0,7), trzeszczenie przy ruchu -0,6 (1,8), utrata zgięcia -0,7 (3,1), ból stawów -0,4 (1,5) i siła -1,2 (2,4) [11], [21].

Tabela 33. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie –występowanie krwawień do stawów docelowych [9], [25], [26].

Punkt końcowy	Początek badania	Tydzień 52.
Krwawienia do stawów docelowych, n	45	0

U 14 pacjentów na początku badania zidentyfikowano łącznie 45 stawów docelowych. U wszystkich pacjentów objętych w trakcie badania 12-miesięczną profilaktyką z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa stwierdzono ustąpienie krwawień do stawów docelowych [9], [26].

Jakość życia w grupie A

Funkcjonowanie fizyczne oceniano przy użyciu kwestionariusza do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem specyficznego dla hemofilii dla dorosłych (Haem-A-QoL; u pacjentów ≥ 17 lat), Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Short Form v2.0 dla funkcji fizycznych (PH; u pacjentów ≥ 18 lat) oraz jako eksploracyjne punkty końcowe przy użyciu Hemophilia Activities List (HAL; u pacjentów ≥ 18 lat) i EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L; domeny mobilności i zwykłych aktywności). Do oceny funkcjonowania fizycznego wykorzystano również wywiady wyjściowe, monitory aktywności ActiGraph (noszone przez pacjentów przez 8 kolejnych dni w odstępach czasu w całym okresie badania) oraz analizy post-hoc (w tym analizy psychometryczne) [23].

Średnie (SD) wyniki Haem-A-QoL Total i funkcji fizycznych (PH) na początku badania wynosiły 31,23 (17,65) i 37,02 (23,83) (n=104/110) [22].

Tabela 34. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – jakość życia - wyniki uzyskiwane w kwestionariuszu Haem-A-QoL-PH (domena dotycząca zdrowia fizycznego) [9], [23], [24], [25], [26].

Wynik uzyskany w kwestionariuszu Haem-A-QoL – grupa A leczona profilaktycznie efanezoktokogiem alfa (N=133)	
Średni wynik testu na początku badania	
Pacjenci poddani ocenie, n	104
Wynik, pkt (SD)	37,02 (23,83)
Średni wynik testu w tygodniu 52	
Pacjenci poddani ocenie, n	104
Wynik, pkt (SD)	29,66 (23,40)
Zmiana w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej	
Pacjenci poddani ocenie, n	98
Obserwowana średnia zmiana, pkt (SD)	-6,79 (18,59)
Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]	-6,74 [-10,13;-3,36]
Wartość p dla porównania względem wartości wyjściowych	< 0,001

SD – odchylenie standardowe, CI – przedział ufności, Haem-A-QoL - Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults

W przypadku pacjentów otrzymujących przed badaniem standardową profilaktykę czynnikiem VIII, którzy zostali włączeni do grupy A, cotygodniowa profilaktyka efanezoktokogiem alfa spowodowała w 52 tygodniu istotną statystycznie poprawę jakości życia (wyników uzyskiwanych w kwestionariuszu Haem-A-QoL) w stosunku do wartości wyjściowych ($p < 0,001$) [9]. Poprawę wyniku całkowitego zaobserwowano u pacjentów z otrzymujących profilaktykę efanezoktokogiem alfa: średnia zmiana (liczona metodą najmniejszych kwadratów; 95% CI) od początku badania do 52. tygodnia wyniosła -4,25 (-6,31; -2,20 [$p < 0,0001$]). Istotne poprawy zaobserwowano w 7/10 domenach Haem-A-QoL:

- postrzeganiu siebie (-6,84 [-10,17; -3,50]; $p < 0,0001$);
- zdrowiu fizycznym (-6,74 [-10,13; -3,36]; $p = 0,0001$);
- pracy i szkole (-6,05 [-10,09; -2,02]; $p = 0,0038$);
- sporcie i wypoczynku (-5,87 [-9,16; -2,58]; $p = 0,0006$);
- leczeniu (-5,71 (-8,41; -3,01), $p < 0,0001$);
- odczuciach (-4,39 [-7,59; -1,18]; $p = 0,0078$);
- partnerstwie i seksualności (-3,00 [-5,40; -0,60]; $p = 0,0148$) [22].

Analizy psychometryczne wykazały istotną zmianę wewnątrzgrupową w przypadku wyniku Haem-A-QoL PH wynoszącego 6,8 (zakres: 4,8–6,8) [23].

Tabela 35. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – nasilenie bólu - wyniki uzyskiwane w kwestionariuszu PROMIS [9], [12], [24].

Wynik uzyskany w skali natężenia bólu PROMIS– grupa A leczona profilaktycznie efanezoktokogiem alfa (N=133)	
Średni wynik testu na początku badania	
Pacjenci poddani ocenie, n	125
Wynik, pkt (SD)	2,47 (1,15)
Średni wynik testu w tygodniu 52	
Pacjenci poddani ocenie, n	127
Wynik, pkt (SD)	2,21 (1,21)
Zmiana w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej	
Pacjenci poddani ocenie, n	119
Obserwowana średnia zmiana, pkt (SD)	-0,21 (1,20)
Średnia najmniejszych kwadratów [95% CI]	-0,21 [-0,41;-0,02]
Wartość p dla porównania względem wartości wyjściowych	0,03

SD – odchylenie standardowe, CI – przedział ufności

Natężenie bólu ocenione zostało z zastosowaniem kwestionariusza PROMIS, umożliwiającego określenie największego natężenia bólu w ciągu ostatnich 7 dni. Odpowiedzi udzielane w kwestionariuszu oceniono w skali 1-5, gdzie wyższy wynik był wyznacznikiem wyższego natężenia dolegliwości bólowych.

Na początku badania 53,6% (67/125) pacjentów zgłosiło umiarkowany, silny lub bardzo silny ból (najsilniejszy w ciągu ostatnich 7 dni) w skali intensywności bólu PROMIS-SF 3a, podczas gdy umiarkowany, silny lub ekstremalny ból/dyskomfort odczuwało 19,7% (24/122) pacjentów w skali EQ-5D-5L [12].

Stosowanie efanezoktokogu alfa w cotygodniowych dawkach profilaktycznych związane było z istotną statystycznie ($p=0,03$) poprawą wyników uzyskiwanych przez pacjentów w 52 tygodniu w kwestionariuszu PROMIS w porównaniu z wartościami wyjściowymi [9], [12]. Redukcja nasilenia bólu była również klinicznie istotna, ponieważ mieściła się w zakresie istotnych zmian wewnątrzgrupowych (-0,5 do -0,2) określonych przy użyciu analiz psychometrycznych w kontekście badania. Wyniki te zostały poparte poprawą wyniku T-score w skali PROMIS-SF Pain intensity 3a (średnia zmiana liczona metodą najmniejszych kwadratów [LS] od wartości początkowej: -1,94 [95% CI: -3,26; -0,63]; $P=0,0042$) i wyniku T-score w skali PROMIS-SF Pain Interference 6a (średnia zmiana LS od wartości początkowej do 52. tygodnia: -1,16 [95% CI: -2,45; 0,14]; $P=0,0793$). Intensywność bólu (w najgorszym przypadku) uległa poprawie lub utrzymała się (zmiana od wartości początkowej ≤ 0) u większości pacjentów (81,5% [97/119]) w 52. tygodniu badania [12].

Większy odsetek pacjentów nie odczuwał żadnego bólu (37% [44/119]) w 52. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową (29% [35/119]) w skali intensywności bólu 3a PROMIS (ból w najgorszym momencie) [12].

W 52. tygodniu 20,9% (24/115) pacjentów zgłosiło poprawę w domenie bólu/dyskomfortu w kwestionariuszu EQ-5D-5L [12].

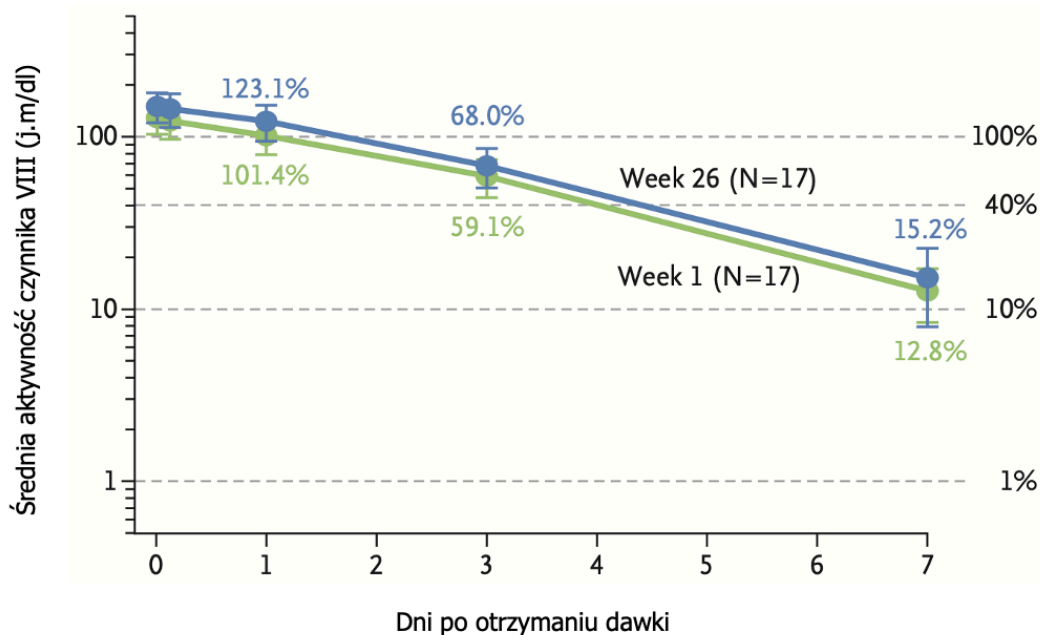
Wzrostowi uległ również odsetek pacjentów deklarujących brak stosowania leków przeciwbólowych na dolegliwości bólowe występujące w przebiegu hemofilii w ciągu ostatnich 14 dni (80% w 52 tygodniu vs. 73% na początku badania) [9], [12].

Łącznie 23,5% (27/115) pacjentów zgłosiło poprawę w co najmniej 1 kategorii mobilności w 52. tygodniu, podczas gdy zwykłe aktywności poprawiły się u 19,1% (22/115) pacjentów w kwestionariuszu EQ-5D-5L [23].

Zaobserwowano ponadto trend do poprawy aktywności fizycznej zaobserwowano również w danych z aktyigrafii (średnia [SD]: 5376 [3796] kroków/dzień na początku badania w porównaniu z 5758 [4472] kroków/dzień w 52. tygodniu; ogółem pacjentów, N=158, w tym 132 pacjentów w ramieniu A) [23]. Odnotowano ogólny wzrost średniej (SD) liczby minut w każdym okresie monitorowania lekkiej aktywności fizycznej (wartość wyjściowa: 636 [234] minut; tydzień 52: 653 [237] minut), chociaż w całym okresie badania obserwowano różne zmiany [17].

Farmakokinetyka

Podanie raz w tygodniu profilaktycznej dawki efanezoktokogu alfa (50 j.m./kg m.c.) zapewniało utrzymywanie się średniej aktywności czynnika VIII na poziomie > 40 j.m./dl przez około 4 dni po podaniu dawki i na poziomie > 15 j.m./dl w 7 dniu po podaniu [9].



Rysunek 4. Aktywność czynnika VIII w czasie po zastosowaniu efanezoktokogu alfa [9].

Odsetek pacjentów z grupy A którzy osiągnęli zdefiniowany poziom aktywności czynnika VIII w 52 tygodniu terapii efanezoktokogiem, wynosił:

- 100% dla poziomu czynnika VIII >1%;
- 99,0% dla poziomu czynnika VIII >5%;
- 83,5% dla poziomu czynnika VIII >10%;
- 40,8% dla poziomu czynnika VIII >15%;
- 17,5% dla poziomu czynnika VIII >20% [25], [26].

Wartości średniej geometrycznej [95% CI] dla poszczególnych parametrów farmakokinetycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – parametry farmakokinetyczne [9].

Punkt końcowy, średnia geometryczna [95% CI]	Pacjenci, u których dokonywano oceny parametrów farmakokinetycznych, N=17
Okres półtrwania, godz.	47,0 [42,3; 52,2]
Maksymalne stężenie, j.m./dl	151 [137;167]
Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie w okresie stosowania leku, godz. x j.m./dl	11500 [10200; 13000]
Klirens, ml/godz./kg	0,439 [0,390; 0,493]
Odzysk przyrostowy, j.m./dl na j.m./kg	3,00 [2,71; 3,31]

Średnia geometryczna [95% CI] okresu półtrwania wyniosła 47 godzin [42,3; 52,2], a klirensu w stanie stacjonarnym 0,439 ml/godz./kg [0,39;0,49]. Wartości średniej geometrycznej [95% CI] dla maksymalnej aktywności czynnika VIII przyjęły wartości 151 j.m./dl [137; 167]. Kumulacja efanezoktokogu alfa podawanego raz w tygodniu utrzymywała się na minimalnym poziomie [9].

Wyniki wywiadów dotyczących odczuć związanych z leczeniem przeprowadzanych wśród pacjentów stosujących efanezoktokog alfa

Przeprowadzono opcjonalne jakościowe wywiady wyjściowe przy użyciu półustrukturyzowanego przewodnika w podgrupie uczestników po zakończeniu badania XTEND-1. Wywiady obejmowały pytania otwarte dotyczące doświadczeń uczestników z hemofilią A przed i po badaniu oraz pytania ukierunkowane dotyczące poprawy wyników zgłaszanych przez pacjentów ocenianych podczas XTEND-1, w tym podskali Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults Physical Health (Haem-A-QoL PH). Oceniono również trafność treściową pomiaru intensywności bólu 3a Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS), w szczególności najgorszego bólu [10].

Wywiady wyjściowe przeprowadzono z udziałem łącznie 29 uczestników z 6 krajów (18,2%). Średni wiek w momencie przystąpienia do badania wynosił 40,0 lat (SD=14,2), a wszyscy uczestnicy oprócz jednego (96,6%) byli mężczyznami. Siedemnastu (58,6%) uczestników zostało zapisanych do ramienia A (leczenie profilaktyczne z zastosowaniem efanezoktokogu alfa), a 12 (41,4%) do ramienia B (najpierw leczenie efanezoktokogiem alfa na żądanie, a następnie w ramach profilaktyki). Większość pacjentów pochodziła z Argentyny (n = 12) i USA (n = 9). Dane demograficzne wyjściowej kohorty wywiadów wyjściowych były zgodne z danymi demograficznymi pełnej populacji z badania XTEND-1 (N = 159), w której średni wiek wynosił 35,4 lat (odchylenie standardowe ±15,1), a 99% pacjentów stanowili mężczyźni [10], [16].

Doświadczenia pacjentów dotyczące terapii stosowanych przed efanezoktokogiem alfa

Spośród 17 uczestników w grupie A (którzy wszyscy otrzymali profilaktykę czynnikiem VIII przed włączeniem do badania) w badaniu XTEND-1, 13 (76,5%) zgłosiło uczucie „przestawiania” (ang. „wearing off”) działania swojego produktu. Pacjenci opisali „przestawianie” jako nasilenie bólu i sztywności stawów, poczucie braku ochrony, występowanie krwawień przełomowych, odczuwanie potrzeby zachowania większej ostrożności i ograniczanie aktywności fizycznej (np. chodzenia, ćwiczenia na siłowni). Kilku pacjentów zauważyło jedynie, że „czuli”, że potrzebują kolejnej infuzji [10], [16].

Ból był najczęściej zgłaszanym objawem przed badaniem, przy czym 28 (96,6%) uczestników zgłosiło, że odczuwali pewien poziom bólu związanego z hemofilią (tj. ból stawów) przed rozpoczęciem badania. Epizody intensywnego bólu były na ogół związane z ostrymi krwawieniami, skręconymi stawami lub

naciągniętymi mięśniami, podczas gdy przewlekły ból był na ogół przypisywany skumulowanym uszkodzeniom stawów, które wystąpiły na przestrzeni wielu lat i/lub zapaleniu stawów. Wszystkich 28 pacjentów opisało swój ból jako co najmniej o umiarkowanym lub silnym nasileniu. Opisuując ból/bóle związane z hemofilią przed badaniem, 26 (92,9%) uczestników opisało je jako występujące w więcej niż jednym stawie i o różnym stopniu nasilenia [10], [16].

Kategorie oceniane w podskali Haem-A-QoL PH przed rozpoczęciem badania XTEND-1

Czterech z 5 kategorii (więcej czasu potrzebnego, aby się przygotować; niemożność do przejścia pożądanego dystansu; ból związany z poruszaniem się, ból stawów, bolesny obrzęk) ocenianych w podskali Haem-A-QoL PH doświadczyło co najmniej 25 (86, 2%) uczestników wywiadu przed przystąpieniem do badania. Ból stawów był najczęściej zgłaszanym objawem przed badaniem, doświadczanym przez 28 (96,6%) uczestników, przy czym powszechnie zgłaszano ostre krwawienia i skumulowane uszkodzenia stawów. Większość uczestników (89,7%) zgłosiła również zmniejszoną zdolność poruszania się bez bólu, przy czym wspólnymi czynnikami były bóle, ból i obrzęk stawów. Ograniczenia w zdolności do chodzenia na pożądaną odległość zgłosiło 25 (86,2%) uczestników, związane z bólem stawów, obrzękiem stawów i zmniejszoną ruchomością kończyn dolnych. Chociaż zgłaszane rzadziej, znaczna część pacjentów (41,4%) zgłosiła również, że potrzebuje więcej czasu na przygotowanie się (bycie w gotowości) z powodu hemofilii [10].

Poprawa w domenach kwestionariusza Haem-A-QoL-PH podczas badania XTEND-1

Spośród 28 pacjentów, którzy zauważyli problemy przed badaniem, 26 (89,7%) zgłosiło poprawę w co najmniej jednej kategorii kwestionariusza Haem-A-QoL PH podczas badania XTEND-1. Poprawę w kategoriach ocenianych w podskali Haem-A-QoL PH, w tym bólu stawów, zdolności do poruszania się bez bólu i bolesnych obrzęków, zgłosiło co najmniej 21 (84%) uczestników. Poprawę w zdolności do przejścia pożądaných odległości i czasie potrzebnym na przygotowanie się zgłosił nieco mniejszy odsetek uczestników (odpowiednio 80,0% i 75%) [10].

Dwudziestu pięciu uczestników (89,3%) zgłosiło znaczącą poprawę bólu stawów po przejściu na efanezoktokog alfa, a jeden uczestnik, który nie zgłosił poprawy bólu stawów, zgłosił poprawę zdolności poruszania się bez bólu i chodzenia na pożądaną odległość. Pozostali trzej uczestnicy nie zgłosili żadnej zmiany w intensywności bólu stawów; zauważyli jednak, że poprawa nie była prawdopodobna, biorąc pod uwagę kumulujące się uszkodzenia stawów spowodowane powtarzającymi się krwawieniami do stawów w czasie. Wielu uczestników zgłosiło również poprawę wykraczającą poza ból i funkcjonowanie fizyczne, zauważając mniejsze zmęczenie, większą swobodę i wygodniejsze leczenie [10], [16].

Zgłaszane poziomy poprawy różniły się u poszczególnych uczestników, od minimalnych (częstych u osób z łagodnymi zaburzeniami przed badaniem) do „dramatycznych”, które często wiązały się z poprawą ogólnego funkcjonowania uczestników i jakości życia związanej ze zdrowiem. Pomimo tych różnic w

skali zmian, wszyscy uczestnicy zgłaszali, że poprawa, której doświadczyli podczas badania, była dla nich znacząca. W szczególności uczestnicy konsekwentnie zgłaszali, że każda poprawa w kategoriach ocenianych przez podskalę Haem-A-QoL PH byłaby dla nich znacząca, przy czym jeden z uczestników zauważył, że pozostanie na tym samym poziomie również byłoby znaczące, ponieważ sugerowałoby to, że nie dochodzi do dalszych uszkodzeń stawów [10].

Elementy ogólnego wrażenia dotyczącego leczenia raportowane pacjenta (ang. *Patient Global Impression*)

Zgodnie z oceną globalnego wrażenia pacjenta na temat nasilenia objawów w stawach, 16 (55,2%) uczestników zgłosiło „dużą poprawę” objawów w stawach w wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa. Uczestników zapytano również, co dla nich oznacza znacząca poprawa objawów w stawach; 23 z 29 uczestników udzieliło odpowiedzi, a większość z nich (n = 20; 87,0%) zgłosiła, że jakakolwiek poprawa objawów w stawach byłaby dla nich znacząca. Trzech uczestników, którzy zgłosili „łagodne” objawy w stawach, zauważyło, że utrzymanie obecnego poziomu byłoby znaczące, ponieważ już stanowiło znaczącą poprawę. Uczestnicy zostali również poproszeni o przejrzenie pozycji Patient Global Impression of Change i zgłoszenie poziomu zmian, jeśli takie wystąpiły, w ogólnym stanie zdrowia od czasu rozpoczęcia profilaktyki efanezoktokogiem alfa. Większość uczestników (n = 16) zgłosiła „znaczną poprawę” w odniesieniu do zmiany ogólnego stanu zdrowia. Na pytanie, co dla nich oznacza znacząca poprawa w odniesieniu do zmiany ogólnego stanu, wszystkich 21 uczestników, którzy udzielili odpowiedzi, stwierdziło, że każda poprawa (minimalna poprawa lub większa) byłaby znacząca. Uczestnicy zauważyli, że każda poprawa ogólnego stanu zwiększa poczucie ochrony i zdolność do podejmowania aktywności fizycznej [10].

Ocena miary intensywności bólu PROMIS 3a

Uczestnicy stwierdzili, że pytania dotyczące intensywności bólu PROMIS 3a były trafne, jasne i łatwe do udzielenia odpowiedzi [10].

Satysfakcja z leczenia

Większość uczestników (96,6%) była „całkiem” lub „bardzo zadowolona” z profilaktyki efanezoktokogiem alfa. Uczestnicy opisali poprawę objawów i efektów leczenia, poprawę funkcji fizycznych i zmniejszenie lub całkowite wyeliminowanie krwawień jako kluczowe czynniki w swoich ocenach zadowolenia. **Wszystkich 29 uczestników preferowało profilaktykę efanezoktokogiem alfa w porównaniu z poprzednimi metodami leczenia hemofilii [10], [16].**

Tabela 37. Ocena satysfakcji leczenia efanezoktokogiem alfa przeprowadzona przez pacjentów z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie [10], [16].

Satysfakcja z leczenie	Uczestnicy leczeni efanezoktokogiem alfa, uczestniczący w wywiadzie, N=29
Satysfakcja z leczenia efanezoktokogiem alfa, n (%)	
Brak satysfakcji z leczenia	0 (0%)
Niewielka satysfakcja z leczenia	1 (3,4%)
Umiarkowana satysfakcja z leczenia	0 (0%)
Całkiem satysfakcjonujące	3 (10,3%)
Bardzo satysfakcjonujące	24 (82,8%)
Preferencje odnośnie leczenia, n (%)	
Preferowane wcześniej stosowane metody leczenia	0 (0%)
Preferowany efanezoktokog alfa	29 (100%)

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EFANEZOKTOKOGU ALFA W PROFILAKTYCE I LECZENIU PACJENTÓW W WIEKU ≥ 12 LAT Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A

Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. *Safety analysis set*), odpowiadającej populacji FAS tj. pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę efanezoktokogu alfa [9].

Ogólny profil bezpieczeństwa

W badanej populacji nie wykryto rozwoju inhibitorów czynnika VIII (ogólna [95% CI] częstość występowania 0% [0,0;2,3]) [9].

Spośród 159 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę efanezoktokogu alfa, u 123 (77%) wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane (TAEA), które swój początek miało w okresie leczenia, lub uległo nasileniu w trakcie trwania badania. U 15 pacjentów (9%) wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane. Nie odnotowano doniesień związanych z wystąpieniem ciężkich reakcji alergicznych, anafilaksji lub incydentów zakrzepowo-zatorowych. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaraportowanych w przebiegu badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – charakterystyka ogólna zdarzeń niepożądanych [9], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa A	Grupa B		Pacjenci ogółem, N=159
	Schemat profilaktyczny, N=133	Schemat na żądanie, N=26	Schemat profilaktyczny, N=26	
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane, n (%)	108 (81%)	12 (46%)	8 (31%)	123 (77%)
Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	13 (10%)	2 (7%)	0 (0%)	15 (9%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci pacjenta, n (%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (1%)
Zdarzenie niepożądane skutkujące przerwaniem terapii, n (%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Wśród najczęściej występujących (zgłaszanych przez $> 5\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych zidentyfikowano: bóle głowy (20%), bóle stawów (16%), upadki (10%) i bóle pleców (6%) [9], [24]. Szczegółowy rozkład częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupach pacjentów przedstawiono w tabeli.

Tabela 39. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (u $>5\%$ pacjentów) [9], [25], [26].

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, n (%)	Grupa A	Grupa B		Pacjenci ogółem, N=159
	Schemat profilaktyczny, N=133	Schemat na żądanie, N=26	Schemat profilaktyczny, N=26	
Ból głowy	26 (20%)	5 (19%)	1 (4%)	32 (20%)
Ból stawów	25 (19%)	1 (4%)	0 (0%)	26 (16%)
Upadki	10 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (6%)
Bóle pleców	8 (6%)	1 (4%)	0 (0%)	9 (6%)

U jednego pacjenta w grupie B został rozpoznany przerzutowy rak trzustki, zakończony zgonem uczestnika. Wystąpienie nowotworu złośliwego zostało ocenione jako niezwiązane z terapią efanezoktokogiem alfa.

Wystąpienie zdarzenia niepożądanego w dwóch przypadkach skutkowało przerwaniem leczenia z zastosowaniem efanezoktokogu alfa: u pacjenta zakażonego wirusem HIV doszło do zmniejszenia liczby limfocytów CD4, natomiast u drugiego pacjenta naruszono protokół poprzez podanie mu innego produktu zawierającego czynnik VIII po złamaniu kości piszczelowej i strzałkowej [9].

Immunogenność (wytworzenie inhibitora przeciwko czynnikowi VIII)

U 11 pacjentów, u których przed podaniem efanezoktokogu alfa wykazano obecność przeciwciał przeciwelektrowych [9], [25], [26] nie odnotowano wpływu tych przeciwciał na jakiegokolwiek zmienne farmakokinetyczne. W trakcie badania przejściową obecność przeciwciał przeciwelektrowych odnotowano u 3% pacjentów. Kształtowanie się aktywności czynnika VIII w czasie i zmienne farmakokinetyczne nie różniły się w grupie pacjentów manifestujących obecność przeciwciał przeciwelektrowych (inhibitora) w stosunku do wartości w grupie pacjentów, u których nie doszło do rozwoju przeciwciał przez cały okres badania [9].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W PORÓWNANIU DO EMICIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie efanezoktokogu alfa względem emicizumabu w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii A. Zidentyfikowano natomiast referencję zawierającą przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*; MAIC) Álvarez Román 2024 [34]-[35], w którym przedstawiono porównanie efanezoktokogu alfa z emicizumabem w populacji mieszanej pacjentów z hemofilią A (młodzieży i dorosłych).

Celem przeglądu Álvarez Román 2024 [34]-[35] było porównanie wyników leczenia krwawień i zdrowia stawów pomiędzy efanezoktokogiem alfa i emicizumabem u młodzieży i dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A, bez inhibitorów. Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego opracowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Metodyka przeglądu systematycznego Álvarez Román 2024 [34]-[35].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z hemofilią A z inhibitorem lub bez
Przeszukane bazy danych	W lutym 2021 roku przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z okresu między 01.01.1980 a 21.02.2021 w następujących bazach danych: - Embase; - Medline; - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Przeprowadzony zaktualizowany przegląd literatury przeprowadzony 06.2022 nie spowodował włączenia do przeglądu żadnych dodatkowych badań. Wykorzystano słowa kluczowe typowe dla ocenianych interwencji i problemu zdrowotnego.
Kryteria włączenia badań do przeglądu według schematu PICOS	<u>Pacjenci:</u> pacjenci lub podgrupa pacjentów z hemofilią A z lub bez inhibitorów <u>Interwencje/komparatory:</u> - nieczynnikowe terapie zastępcze (np. emicizumab, fitusiran, anty-TFPI, terapie genowe); - terapie substytucyjne przy użyciu czynnika VIII, obejmujące rekombinowane czynniki krzepnięcia o standardowym (SHL) i wydłużonym (EHL) okresie półtrwania (np. efanezoktokog alfa, rekombinowane czynniki VIII, formy PEGylowane lub gliko-PEGylowane, jednolącuchowe.). Kryteria włączenia badań do ogólnego przeglądu pod względem interwencji były szerokie, przy czym w referencji Álvarez Román 2024 [34] skupiono się na porównaniu efanezoktokogu alfa z emicizumabem. <u>Punkty końcowe z zakresu efektywności:</u> - roczne wskaźniki krwawień (ABRs) – w tym krwawienia jakiegokolwiek (leczone lub nieleczone), spontaniczne, do stawów; - stan zdrowia stawów; - zużycie czynnika VIII; - występowanie stawów docelowych; - rozwój inhibitora; - wyniki zgłaszane przez pacjentów (np. ocena jakości życia na podstawie Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults).

Aspekt metodologiczny	Opis
	<u>Typ badań:</u> - randomizowane badania kliniczne fazy III; - badania kliniczne fazy III bez randomizacji (jednoramienne, otwarte przedłużone). Szczegółowe kryteria wykluczenia przedstawiono w suplemencie do referencji [34].
Skorygowane porównanie pośrednie (MAIC)	Z uwagi na brak wspólnego komparatora umożliwiającego porównanie zakotwiczone badań XTEND-1 oraz HAVEN 3, zgodnie z wytycznymi National Institute for Health and Care Excellence Technical Support Document TSD, obie terapie porównano niezakotwiczonym porównaniem pośrednim po dopasowaniu populacji (MAIC). Indywidualne dane dla poszczególnych pacjentów były dostępne dla badania XTEND-1, natomiast w przypadku badania HAVEN 3 dostępne były dane w postaci zagregowanej. Przed przystąpieniem do MAIC z badania XTEND-1 zostali wykluczeni pacjenci z wiekiem i/lub masą ciała poza zakresami raportowanymi w badaniu HAVEN 3. Następnie indywidualne dane pacjentów z badania XTEND-1 dopasowano pod kątem charakterystyki wyjściowej do odpowiedniej grupy leczenia w badaniu HAVEN 3 (przy dostępności danych). Uwzględnione zmienne obejmowały wiek, masę ciała/wskaźnik masy ciała, rasę, wcześniej stosowany schemat leczenia, częstotliwość krwawień przed włączeniem do badania, występowanie stawów docelowych, choroby współistniejące i wyniki dla punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów. Efektywna wielkość próby dla kohorty XTEND-1 została obliczona jako liczba niezależnych niezważonych osób, które byłyby wymagane do oszacowania z taką samą dokładnością jak oszacowanie próby ważonej. Po dopasowaniu charakterystyki wyjściowej efekt stosowania efanezoktokogu alfa został ponownie oszacowany przy użyciu uzyskanych wag tak, aby nowe szacunki mogły być interpretowane jako efekty efanezoktokogu alfa podawanego w populacji pacjentów z badania HAVEN 3.
Metody analizy statystycznej	Dla uzyskania porównywalności wyników, wyniki XTEND-1 oszacowano z wykorzystaniem tych samych metod statystycznych, które przyjęto w badaniu HAVEN 3 – ujemnego modelu dwumianowego. Wyjątek stanowiły dane dotyczące wcześniejszych krwawień, które w analizie w badaniu HAVEN 3 zostały poddane stratyfikacji (< 9 krwawień lub ≥ 9 krwawień w ciągu 24 tygodni przed włączeniem do badania), co nie było możliwe w przypadku badania XTEND-1. Wyniki porównania dla krwawień przedstawiono jako współczynniki częstości występowania [IRR; 95% CI] a dla Hemophilia Joint Health Score jako średnie różnice [95% CI] w porównaniu z każdą grupą z badania HAVEN 3 z dostępnymi wynikami. Średnie różnice zostały obliczone dla wszystkich wyników krwawienia, aby umożliwić interpretację znaczenia klinicznego przy zastosowaniu metody delta z warunkami drugiego rzędu szeregu Taylora do funkcji wykładniczej logarytmicznie przekształconych szacunków efektów leczenia dla interwencji i komparatorów. Oszacowane efekty zostały zmetaanalizowane z zastosowaniem modelu efektów losowych w celu oceny ogólnej różnicy między wynikami. Wszystkie analizy i metaanalizy przeprowadzono za pomocą oprogramowania R w wersji 4.2.1 (R Core Team, Wiedeń, Austria).

MAIC – skorygowane porównanie pośrednie, z dopasowaniem populacji, ang. matching-adjusted indirect comparison.

IRR – współczynnik częstości występowania, ang. incidence rate ratio

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwie publikacje spełniające kryteria włączenia dotyczące zastosowania emicizumabu i opisujące wyniki badania fazy III o akronimie HAVEN 3. Porównanie pomiędzy stosowaniem efanezoktokogu alfa i emicizumabu było możliwe dzięki raportom z badania XTEND-1 dotyczącymi pacjentów stosujących przed włączeniem do badania leczenie w schemacie profilaktycznym (ramię A) lub leczenie na żądanie (ramię B) [34].

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Charakterystyka badań włączonych do porównania w opracowaniu Álvarez Román 2024 [34], [35].

Badanie	Projekt badania	Badana substancja	Ramiona leczenia	Populacja	Główny punkt końcowy
XTEND-1 [9]-[26]	Faza III, wieloośrodkowe, bez randomizacji, otwarte	Efanezoktokog alfa (podanie dożylnie)	- ramię A: efanezoktokog alfa 50 j.m./kg raz w tygodniu profilaktycznie przez 52 tygodnie; - ramię B: efanezoktokog alfa w dawce 50 j.m./kg na żądanie przez 26 tygodni, a następnie w dawce 50 j.m./kg raz w tygodniu profilaktycznie przez kolejne 26 tygodni	Pacjenci ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora	Średnia wartość rocznego wskaźnika epizodów krwawień (ABR).
HAVEN 3	Faza III, wieloośrodkowe, częściowo zrandomizowane	Emicizumab (podanie podskórne)	- grupa A (schemat profilaktyczny Q1W, przed włączeniem do badania terapia czynnikiem VIII w schemacie na żądanie): emicizumab w dawce 3 mg/kg raz w tygodniu profilaktycznie przez 4 tygodnie, a następnie 1,5 mg/kg raz w tygodniu (dawka zarejestrowana); - grupa B (schemat profilaktyczny Q2W, przed włączeniem do badania terapia czynnikiem VIII w schemacie na żądanie): emicizumab w dawce 3 mg/kg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 3 mg/kg co 2 tygodnie (dawka zarejestrowana); - grupa C (brak profilaktyki, przed włączeniem do badania terapia czynnikiem VIII w schemacie na żądanie): brak leczenia przez co najmniej 4 tygodnie, po 24 tygodniach badania możliwość przejścia na profilaktykę emicizumabem; - grupa D (schemat profilaktyczny Q1W, przed włączeniem do badania terapia czynnikiem VIII w schemacie profilaktycznym): emicizumab 3 mg/kg raz w tygodniu profilaktycznie przez 4 tygodnie, następnie 1,5 mg/kg raz w tygodniu (dawka zarejestrowana).	Pacjenci ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora	Średnia wartość rocznego wskaźnika epizodów krwawień (ABR).

Q1W – raz w tygodniu, Q2W – raz na dwa tygodnie

Populacja pacjentów włączonych do porównania [34]-[35]:

Czternastu pacjentów z badania XTEND-1 zostało wykluczonych w celu dopasowania do grupy D badania HAVEN 3, czterech zostało wykluczonych z grupy A, dwóch z grupy B, a 17 pacjentów zostało wykluczonych z połączonych grup A, B i D.

Tabela 42. Wstępna selekcja pacjentów badania XTEND-1 o porównywalnej charakterystyce wyjściowej do badań emicizumabu [34].

Grupa porównawcza	Zakres zmiennych wyjściowych		XTEND-1 - indywidualne dane pacjentów			
	Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Ramię (N)	Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Pacjenci pozostali po ograniczeniach (N)
HAVEN 3 grupa D (Q1W; uprzednio leczenie profilaktyczne)	13-68	52,8-139	Ramię A (N=133)	12-72	33,9-132,8	119
HAVEN 3 grupa A (Q1W; uprzednio leczenie na żądanie)	19-77	53,1-107,3	Ramię B (N=26)	23,5-68,5	50,0-119,5	22
HAVEN 3 grupa B (Q2W; uprzednio leczenie na żądanie)	20-65	56,3-121,4	Ramię B (N=26)	23,5-68,5	50,0-119,5	24
Grupy HAVEN 3 A, B i D z możliwym do oceny HJHS	13-77	19,2-40,6	Zagregowane ramiona (N=131, oceniony HJHS)	12-68,5	15,0-40,8	114

Q1W – raz w tygodniu, Q2W – raz na dwa tygodnie, HJHS – Hemophilia Joint Health Score

Charakterystyka wyjściowa włączonych pacjentów z badania XTEND-1 (ramiona zagregowane lub indywidualne) została odpowiednio dopasowana do zagregowanych danych z każdej grupy leczonej emicizumabem tak, aby nie było różnic między populacjami. Charakterystyka pacjentów przed i po dopasowaniu została przedstawiona w: Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45 i Tabela 46.

Tabela 43. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej między ramieniem A z badania XTEND-1 a grupą D z badania HAVEN 3 [34].

Zmienne	Ramie A XTEND-1 – wartość wyjściowa			Grupa D HAVEN 3 – wartość wyjściowa		Ramie A XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
Średni wiek	34,91	14,23	119	36,4	14,4	36,4	14,4	76	64
Średnia masa ciała	81,26	16,74	-	79,0	15,4	79,0	15,4	-	-
% pacjentów z 0 TJ	78,2	-	-	58,7	-	58,7	-	-	-
% pacjentów z 1 TJ	5,9	-	-	12,7	-	12,7	-	-	-
% pacjentów z 2+ TJ	16,0	-	-	28,6	-	28,6	-	-	-
% rasa biała	54,6	-	-	74,6	-	74,6	-	-	-
% rasa azjatycka	21,0	-	-	19,0	-	19,0	-	-	-

ESS – efektywna wielkość próby, SD – odchylenie standardowe, TJ – stawy docelowe (ang. target joints).

Tabela 44. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej między ramieniem B XTEND-1 a grupą A HAVEN 3 [34].

Zmienne	Ramie B XTEND-1 – wartość wyjściowa			Grupa A HAVEN 3 – wartość wyjściowa		Ramie B XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
Średni wiek	42,86	12,42	22	39,8	14,0	39,8	14,0	14	65
Średnia masa ciała	77,46	12,44	-	80,9	13,6	80,9	13,6	-	-
% pacjentów z 1 TJ	86,4	-	-	94,4	-	94,4	-	-	-

ESS – efektywna wielkość próby, SD – odchylenie standardowe, TJ – stawy docelowe (ang. target joints)

Tabela 45. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej między ramieniem B XTEND-1 a grupą B HAVEN 3 [34].

Zmienne	Ramię B XTEND-1 – wartość wyjściowa			Grupa B HAVEN 3 – wartość wyjściowa		Ramię B XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
Średni wiek	42,00	10,87	24	40,4	11,4	40,4	11,4	19	78
Średnia masa ciała	82,45	17,50	-	81,8	18,9	81,8	18,	-	-
% pacjentów z 1 TJ	87,5	-	-	77,1	-	77,1	-	-	-

ESS – efektywna wielkość próby, SD – odchylenie standardowe, TJ – stawy docelowe (ang. target joints)

Tabela 46. Dopasowanie charakterystyk wyjściowych między ramionami zagregowanymi XTEND-1 i Q1W oraz Q2W HAVEN 3 [34].

	Zmienne	Ramiona zagregowane XTEND-1 – wartość wyjściowa			Q1W, Q2W HAVEN 3 – wartość wyjściowa		Ramiona zagregowane z badania XTEND-1 po dopasowaniu			
		Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
Model dla ogólnego wyniku HJHS	Średni wiek	36,04	14,23	113	35,7	-	35,7	14,3	37	32
	Średnie BMI	26,25	4,19	-	26,0	-	26,0	3,8	-	-
	% pacjentów z 1 TJ	32,7	-	-	66,4	-	66,4	-	-	-
	% rasa biała	61,1	-	-	59,8	-	59,8	-	-	-
	% rasa azjatycka	20,4	-	-	26,2	-	26,2	-	-	-
	Leczenie profilaktyczne przed badaniem	82,3	-	-	43,9	-	43,9	-	-	-
	Wyjściowy wynik ogólny HJHS	21,30	-	-	22,2	19,5	22,2	19,5	-	-

	Zmienne	Ramiona zagregowane XTEND-1 – wartość wyjściowa			Q1W, Q2W HAVEN 3 – wartość wyjściowa		Ramiona zagregowane z badania XTEND-1 po dopasowaniu			
		Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
	% HIV	12,4	-	-	15,9	-	15,9	-	-	-
Model dla wyniku zdrowia stawów HJHS	Średni wiek	36,02	14,17	114	35,7	-	35,7	12,5	36	32
	Średnie BMI	26,22	4,19	-	26,0	-	26,0	3,8	-	-
	% pacjentów z 1 TJ	32,5	-	-	66,4	-	66,4	-	-	-
	% rasa biała	61,4	-	-	59,8	-	59,8	-	-	-
	% rasa azjatycka	20,2	-	-	26,2	-	26,2	-	-	-
	Leczenie profilaktyczne przed badaniem	82,5	-	-	43,9	-	43,9	-	-	-
	Wyjściowy wynik zdrowia stawów HJHS	19,51	17,23	-	20,7	18,6	20,7	18,6	-	-
	% HIV	12,3	-	-	15,9	-	15,9	-	-	-

ESS – efektywna wielkość próby, SD – odchylenie standardowe, TJ – stawy docelowe (ang. target joints), HJHS – Hemophilia Joint Health Score, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body mass index*), Q1W – raz w tygodniu, Q2W – dwa razy w tygodniu

Efektywna wielkość próby (ESS) populacji XTEND-1 po dostosowaniu różniła się w zależności od wariantu MAIC; efektywna wielkość próby: ramienia A XTEND-1 została zredukowana do 64% w porównaniu z grupą D HAVEN 3, ramienia B XTEND-1 uległa redukcji do 65% w porównaniu z grupą A HAVEN 3, ramienia B XTEND-1 została zredukowana do 78% w porównaniu z grupą B HAVEN 3. Dla ramion zbiorczych XTEND-1 efektywna wielkość próby w porównaniu z grupami zbiorczymi HAVEN 3 wyniosła 32%.

Główne punkty końcowe oceniane w badaniach

Głównym punktem końcowym w obu badaniach był roczny wskaźnik krwawień (ABR) dla wszystkich leczonych krwawień, jednak w badaniu XTEND-1 ABR oceniony został po 52 tygodniach, co było dłuższym okresem niż czas trwania skuteczności w badaniu HAVEN 3 wynoszący 24 tygodnie. Szacowany roczny wskaźnik krwawień dla wszystkich leczonych krwawień obserwowanych w ramieniu A badania XTEND-1 był nieistotnie wyższy w porównaniu z ABR oszacowanym podczas pełnego okresu leczenia wynoszącego 52 tygodnie, dlatego podczas porównania wykorzystano wyniki z 52-tygodniowego punktu końcowego w badaniu XTEND-1 w oparciu o założenie, że efekt leczenia jest stały w czasie.

Ocenę poszczególnych kluczowych punktów końcowych analizowanych badań klinicznych przedstawiają tabele: Tabela 47, Tabela 48 i Tabela 49.

Tabela 47. Kluczowe punkty końcowe w badaniach klinicznych obejmujących młodzież/dorosłych pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów, leczonych przed włączeniem do badania w schemacie profilaktycznym [34].

Leczenie	Badanie kliniczne	Ramie/ grupa	ABR		ABR = 0		AsBR	AsBR = 0	AjBR	AjBR = 0
			Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Leczone krwawienia	Leczone krwawienia	Leczone krwawienia	Leczone krwawienia
Efanezoktokog alfa	XTEND-1	A	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*
Emicizumab	HAVEN 3	D	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

* Obliczone na podstawie danych dostarczanych przez pacjentów

ABR – roczny wskaźnik krwawień, AsBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, AjBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów

Tabela 48. Kluczowe punkty końcowe w badaniach klinicznych obejmujących młodzież/dorosłych pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów, leczonych przed włączeniem do badania w schemacie na żądanie [34].

Leczenie	Badanie kliniczne	Ramie/ grupa	ABR		ABR = 0		AsBR		AsBR = 0	AjBR	AjBR	AjBR = 0
			Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Leczone krwawienia
Efanezoktokog alfa	XTEND-1	B	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*
Emicizumab	HAVEN 3	A	Tak	Tak	Tak	Tak	-	Tak	Tak	-	Tak	Tak
		B	Tak	Tak	Tak	Tak	-	Tak	Tak	-	Tak	Tak

* Obliczone na podstawie danych dostarczanych przez pacjentów

ABR – roczny wskaźnik krwawień, AsBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, AjBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów

Tabela 49. Kluczowe punkty końcowe w badaniach klinicznych obejmujących młodzież/dorosłych pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów, leczonych przed włączeniem do badania w schemacie profilaktycznym lub na żądanie [34].

Leczenie	Badanie kliniczne	Ramie/ grupa	ABR		ABR = 0		AsBR		AsBR = 0		AjBR		AjBR = 0		HJH S
			Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	
Efanezoktokog alfa	XTEND-1	A i B	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*
Emicizumab	HAVEN 3	A, B i D z wynikami HJHS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Tak

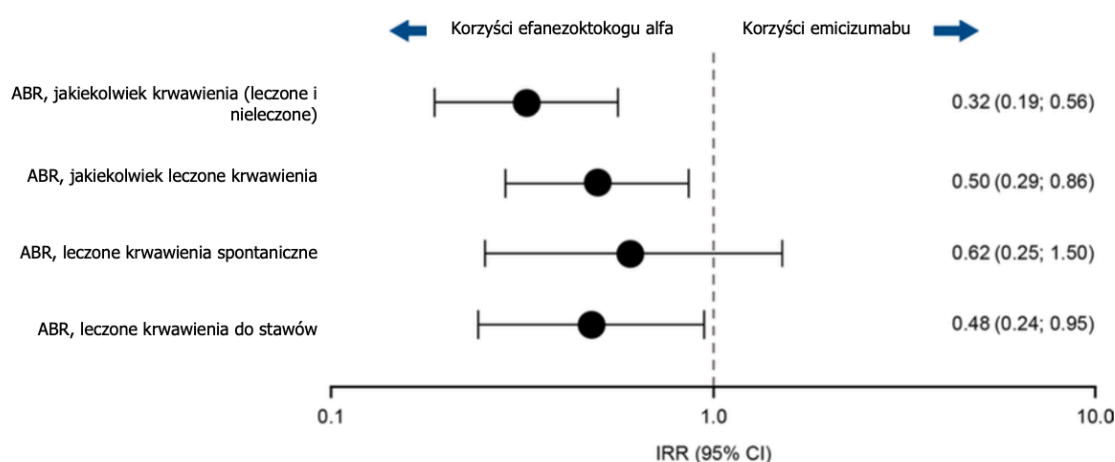
* Obliczone na podstawie danych dostarczanych przez pacjentów; ABR – roczny wskaźnik krwawień, AsBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, AjBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów, HJHS – Hemophilia Joint Health Score

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W PORÓWNANIU DO EMICIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A

Skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) wyników krwawień pomiędzy badaniami XTEND-1 oraz HAVEN 3

Emicizumab stosowany raz w tygodniu (z uprzednim leczeniem profilaktycznym lub leczeniem w schemacie na żądanie)

Wyniki skorygowanych porównań między efanezoktokogiem alfa raz w tygodniu u pacjentów wcześniej leczonych w schemacie profilaktycznym (XTEND-1, ramię A) i emicizumabem stosowanym raz w tygodniu u pacjentów leczonych wcześniej w schemacie profilaktycznym (HAVEN 3, grupa D), przedstawiono na poniższym rysunku.

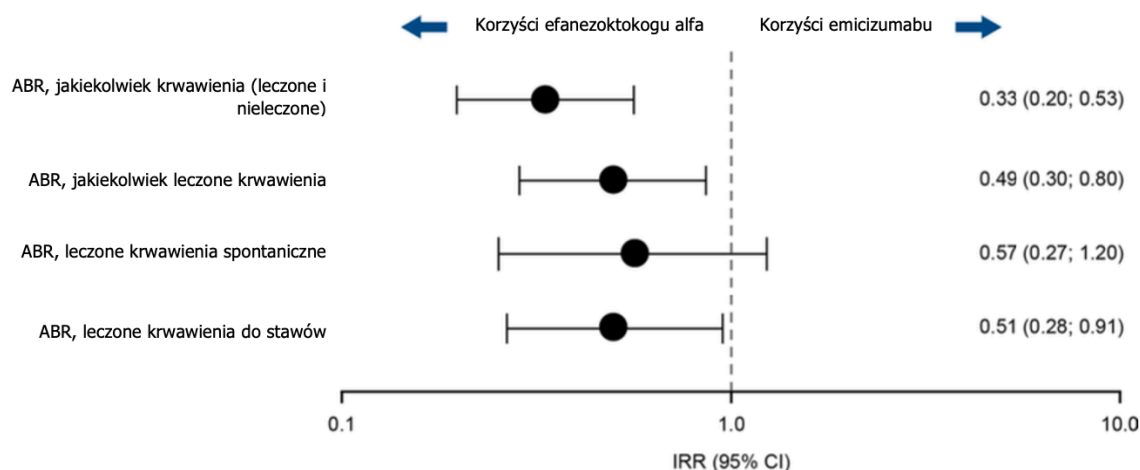


Rysunek 5. Skorygowane porównanie ABR między efanezoktokogiem alfa i emicizumabem raz w tygodniu u pacjentów stosujących przed udziałem w badaniu leczenie w schemacie profilaktycznym (HAVEN 3, grupa D) [34]. ABR – roczny wskaźnik krwawień, IRR – współczynnik częstości występowania.

Profilaktyka z zastosowaniem efanezoktokogu alfa była związana z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) obniżeniem współczynnika częstości jakichkolwiek krwawień (IRR [95% CI]=0,32 [0,19; 0,56]), jakichkolwiek leczonych krwawień (IRR [95% CI]=0,50 [0,29; 0,86]) oraz leczonych krwawień do stawów (IRR [95% CI]=0,48 [0,24; 0,95]) w porównaniu z leczeniem profilaktycznym z wykorzystaniem emicizumabu. Występowanie leczonych krwawień spontanicznych było niższe podczas stosowania efanezoktokogu alfa w porównaniu z terapią emicizumabem, jednak uzyskane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

U pacjentów wcześniej leczonych w schemacie na żądanie otrzymujących efanezoktokog alfa w dawkach profilaktycznych (XTEND-1, ramię B) odnotowano istotnie statystycznie niższy współczynnik częstości jakichkolwiek krwawień (IRR [95% CI]=0,34 [0,12; 0,95]) w porównaniu z pacjentami leczonymi emicizumabem stosowanym raz w tygodniu w dawkach profilaktycznych (HAVEN 3, grupa A). Niższe wskaźniki innych typów krwawień (w tym jakichkolwiek leczonych krwawień, leczonych krwawień

spontanicznych, leczonych krwawień dostawowych) również zostały zaobserwowane podczas terapii z zastosowaniem efanezoktokogu alfa, jednak nie były statystycznie istotne. Oszacowania dla skorygowanych porównań efanezoktokogu alfa (ramiona A i B) z emicizumabem w dawce raz w tygodniu Q1W (u pacjentów uprzednio leczonych w schemacie na żądanie, grupa A) oraz z emicizumabem raz w tygodniu Q1W (u pacjentów uprzednio leczonych w schemacie profilaktycznym, grupa D), zostały poddane meta-analizie w celu uzyskania zbiorczego efektu.

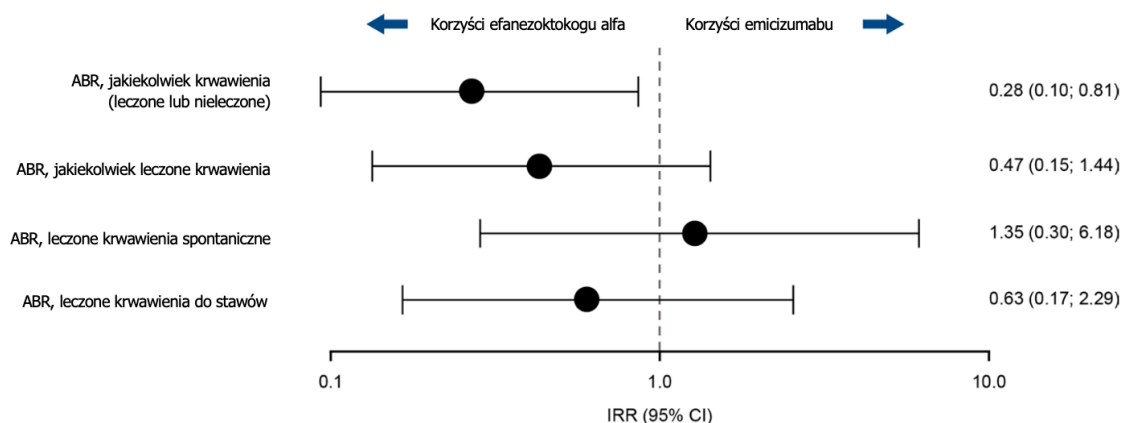


Rysunek 6. Meta-analiza dla ABR dla porównania pomiędzy efanezoktokogiem alfa i emicizumabem raz w tygodniu (HAVEN 3, grupy A i D) (w meta-analizie uwzględniono zarówno pacjentów wcześniej leczonych na żądanie jak i profilaktycznie) [34]. ABR – roczny wskaźnik krwawień, IRR – współczynnik częstości występowania.

Wyniki meta-analizy (z uwzględnieniem ramion A i B z badania XTEND-1 oraz grup A i D z badania HEAVEN 3) wskazują, że stosowanie efanezoktokogu alfa, w porównaniu z emicizumabem stosowanym raz w tygodniu, ogółem wiązało się z istotnie statystycznie niższym współczynnikiem jakiegokolwiek krwawień (IRR [95% CI]=0,33 [0,20; 0,53], jakiegokolwiek leczonych krwawień (IRR [95% CI]= 0,49 [0,30; 0,80] oraz leczonych krwawień do stawów (IRR [95% CI]=0,51 [0,28;0,91]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w leczeniu krwawień spontanicznych.

Porównanie efanezoktokogu alfa z emicizumabem stosowanym raz na dwa tygodnie (z uprzednim leczeniem w schemacie na żądanie)

Analizie poddano również skuteczność profilaktyki efanezoktokogiem alfa stosowanym raz w tygodniu (XTEND-1, ramię B) w porównaniu z profilaktyką emicizumabem raz na dwa tygodnie (HAVEN 3, grupa B) u populacji pacjentów stosujących wcześniej leczenie w schemacie na żądanie.

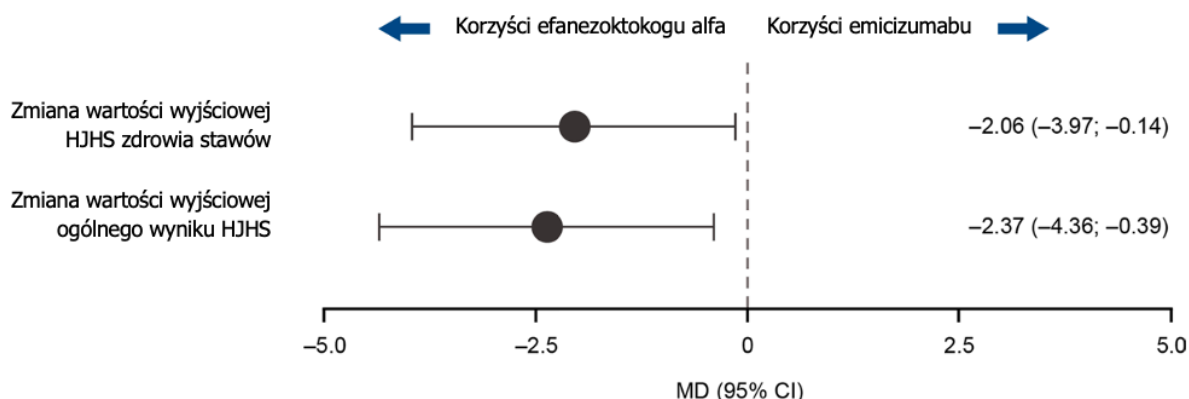


Rysunek 7. Skorygowane porównanie pośrednie ABR pomiędzy efanezoktokogiem alfa i emicizumabem raz na dwa tygodnie, po uprzednim leczeniu na żądanie (HAVEN, grupa B) [34]. ABR – roczny wskaźnik krwawień, IRR – współczynnik częstości występowania.

Stosowanie efanezoktokogu alfa raz w tygodniu było związane z istotnie statystycznie niższym wskaźnikiem częstości jakiegokolwiek krwawień (IRR [95% CI]=0,28 [0,10;0,81]) w porównaniu z emicizumabem podawanym raz na dwa tygodnie. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie wskaźników częstości jakiegokolwiek leczonych krwawień, leczonych krwawień spontanicznych i leczonych krwawień do stawów.

Skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) wyników HJHS pomiędzy badaniami XTEND-1 oraz HAVEN 3

W badaniu HAVEN 3, dane dotyczące HJHS były dostępne w zbiorczej populacji pacjentów otrzymujących profilaktykę emicizumabem raz w tygodniu (po wcześniejszym leczeniu w schemacie profilaktycznym lub na żądanie). Porównanie profilaktyki efanezoktokogiem alfa (połączone ramiona A i B) i profilaktyki emicizumabem raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie dla wyniku ogólnego HJHS oraz HJHS zdrowia stawów przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 8. Skorygowane porównanie HJHS pomiędzy efanezoktokogiem alfa i emicizumabem raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie (HAVEN 3, zagregowane grupy A, B i D) [34]. MD – średnia różnica.

Po skorygowaniu o zmienne towarzyszące, zastosowanie efanezoktokogu alfa wiązało się ze statystycznie istotną poprawą w stosunku do wartości wyjściowej ogólnego wyniku HJHS (MD [95% CI]=-2,37 [-4,36; -0,39]) i HJHS zdrowia stawów (MD [95% CI]=-2,06 [-3,97; -0,14]) w porównaniu z emicizumabem stosowanym raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie.

Tabela 50. Podsumowanie wyników porównania pośredniego z dopasowaniem populacji efanezoktokogu alfa z emicizumabem na podstawie badania HAVEN 3, w populacji pacjentów >12 roku życia z hemofilią A [34]. Kolorem ciemnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść efanezoktokogu alfa, a kolorem jasnozielonym – trend na korzyść efanezoktokogu alfa.

Punkt końcowy	Wyniki porównania pomiędzy efanezoktokogiem alfa (XTEND-1) a emicizumabem (HAVEN3)			
	Emicizumab raz w tygodniu (uprzednio schemat profilaktyczny)	Emicizumab raz w tygodniu (uprzednio schemat na żądanie)	Emicizumab dwa razy w tygodniu (uprzednio schemat na żądanie)	Emicizumab raz w tygodniu (uprzednio schemat profilaktyczny lub na żądanie)
ABR (jakiegokolwiek krwawienia) (IRR)	0,32 [0,19; 0,56]	0,34 [0,12; 0,95]	0,28 [0,10; 0,81]	-
ABR (jakiegokolwiek leczone krwawienia) (IRR)	0,50 [0,29; 0,86]	0,46 [0,16; 1,37]	0,47 [0,15; 1,44]	-
ABR (leczone krwawienia spontaniczne) (IRR)	0,62 [0,25; 1,50]	0,45 [0,11; 1,89]	1,35 [0,30; 6,18]	-
ABR (leczone krwawienia dostawowe) (IRR)	0,48 [0,24; 0,95]	0,59 [0,18; 1,49]	0,63 [0,17; 2,29]	-
Wynik ogólny HJHS (MD)	-	-	-	-2,37 [-4,36; -0,39]
Zdrowie stawów HJHS (MD)	-	-	-	-2,06 [-3,97; -0,14]

MD – średnia różnica, IRR – współczynnik częstości występowania, ABR – roczny wskaźnik krwawień, HJHS – Hemophilia Joint Health Score.

Dodatkowe analizy

W aneksie do referencji [34] przedstawiono także wyniki naiwnego porównania efanezoktokogu alfa z emicizumabem, na podstawie badań XTEND-1 i HEAVEN 3. Wyniki te są w pełni spójne z wynikami porównania MAIC.

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W PORÓWNANIU DO OKTOKOGU ALFA W LECZENIU PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie efanezoktokogu alfa względem oktokogu alfa w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii A. Zidentyfikowano natomiast przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji (MAIC), Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33], w którym przedstawiono porównanie efanezoktokogu alfa z VIII czynnikami krzepnięcia o standardowym (SHL) i wydłużonym okresie półtrwania (EHL), w populacji mieszanej pacjentów z hemofilią A (młodzieży i dorosłych) a także [30], uwzględniający porównanie efanezoktokogu alfa z innymi VIII czynnikami krzepnięcia, w populacji dzieci do 12 roku życia

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W PORÓWNANIU DO OKTOKOGU ALFA W LECZENIU DZIECI Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[illegible]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

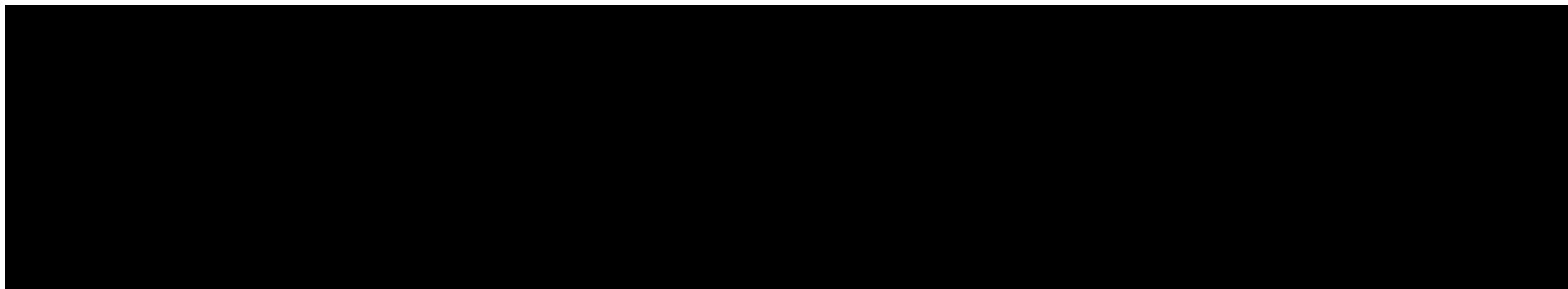
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

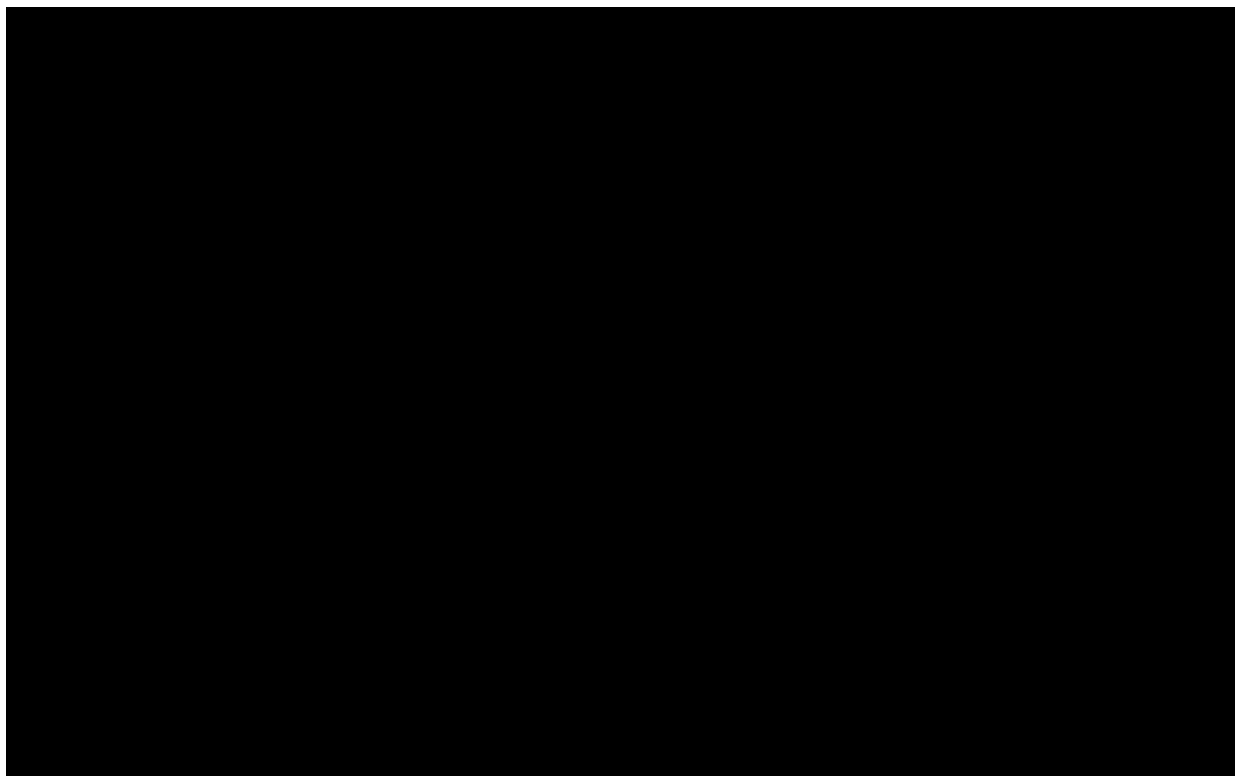
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

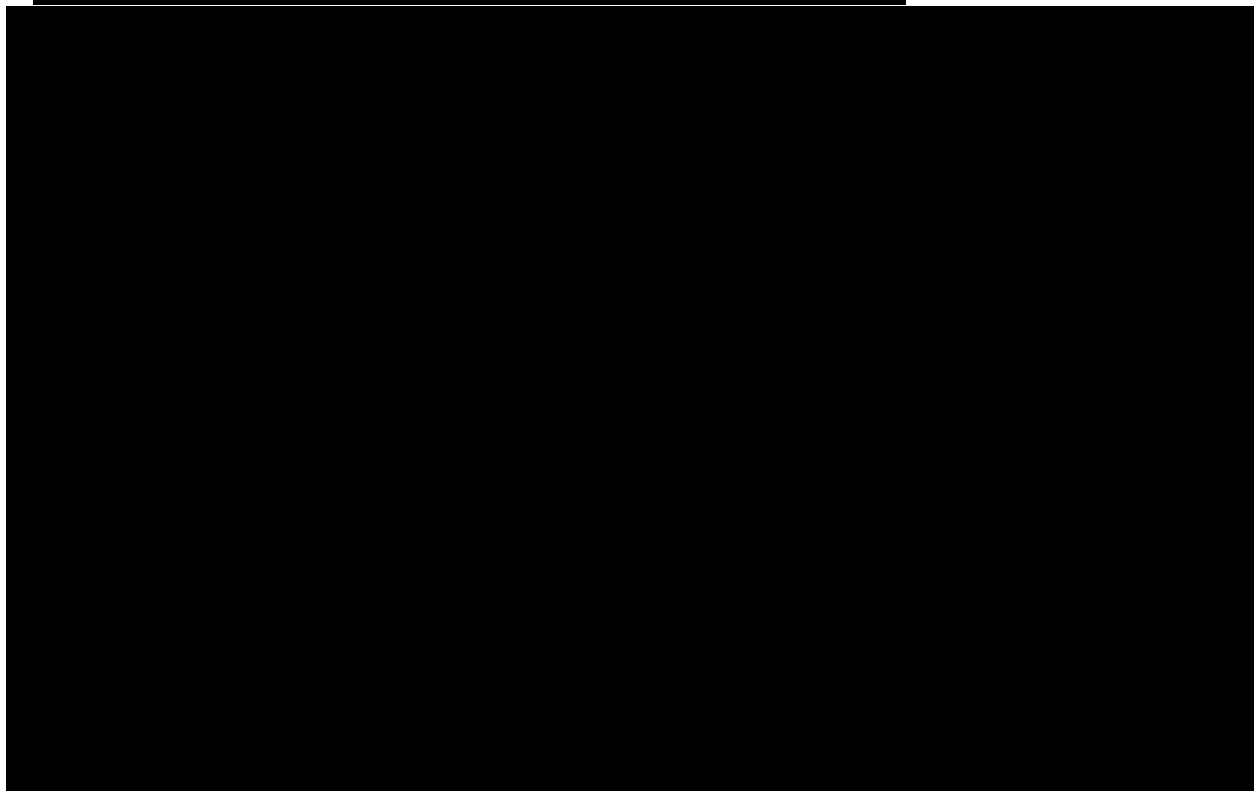
[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ EFANEZOKTOKOGU ALFA W PORÓWNANIU DO OKTOKOGU ALFA W LECZENIU MŁODZIEŻY I DOROSŁYCH Z CIĘŻKĄ HEMOFILIĄ A

Celem opracowania Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33] było porównanie wyników skuteczności leczenia między efanezoktokogiem alfa, a zatwierdzonymi terapiami zastępczymi VIII czynnikami krzepnięcia SHL i EHL u młodzieży i dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów. Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego opracowania Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Metodyka przeglądu systematycznego Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z hemofilią A z inhibitorem lub bez
Przeszukane bazy danych	W lutym 2021 roku przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z okresu między 01.01.1980 a 21.02.2021 w następujących bazach danych: - Embase; - Medline; - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Przeprowadzony zaktualizowany przegląd literatury przeprowadzony 06.2022 nie spowodował włączenia do przeglądu żadnych dodatkowych badań. Wykorzystano słowa kluczowe typowe dla ocenianych interwencji i problemu zdrowotnego.
Kryteria włączenia badań do przeglądu według schematu PICOS	<u>Pacjenci:</u> pacjenci lub podgrupa pacjentów z hemofilią A z lub bez inhibitorów <u>Interwencje/komparatory:</u> - nieczynnikowe terapie zastępcze (np. emicizumab, fitusiran, anty-TFPI, terapie genowe); - terapie substytucyjne przy użyciu czynnika VIII, obejmujące rekombinowane czynniki krzepnięcia o standardowym (SHL) i wydłużonym (EHL) okresie półtrwania (np. efanezoktokog alfa, rekombinowane czynniki VIII, formy PEGylowane lub gliko-PEGylowane, jednołańcuchowe.). Kryteria włączenia badań do ogólnego przeglądu pod względem interwencji były szerokie, przy czym w referencji Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33] skupiono się na porównaniu efanezoktokogu alfa z czynnikami krzepnięcia VIII.

Aspekt metodologiczny	Opis
	<u>Punkty końcowe z zakresu efektywności:</u> - roczne wskaźniki krwawień (ABRs) – w tym krwawienia jakiegokolwiek (leczone lub nieleczone), spontaniczne, do stawów; - zużycie czynnika VIII; - występowanie krwawień do stawów docelowych; - rozwój inhibitora; - wyniki zgłaszane przez pacjentów (np. ocena jakości życia na podstawie Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults). <u>Typ badań:</u> - randomizowane badania kliniczne fazy III; - badania kliniczne fazy III bez randomizacji (jednoramienne, otwarte przedłużone). Szczegółowe kryteria wykluczenia przedstawiono w suplemencie do referencji [31].
Skorygowane porównanie pośrednie (MAIC)	Zgodnie z wytycznymi National Institute for Health and Care Excellence Technical Support Document TSD, terapię efanezoktokogiem alfa porównano niezakotwiczonym porównaniem pośrednim do interwencji ocenianych w poszczególnych badaniach po dopasowaniu populacji przy zastosowaniu MAIC. W przypadku każdego badania porównawczego, zakres wyjściowy dla wieku i/lub masy ciała i/lub wcześniejszych krwawień został zastosowany do pacjentów w badaniu XTEND-1 przed włączeniem do MAIC. Uczestnicy badania XTEND-1 z wiekiem i/lub masą ciała i/lub wcześniejszymi krwawieniami poza zakresami zgłoszonymi w odpowiednich kohortach porównawczych zostali wykluczeni z analizy.
Metody analizy statystycznej	Dla zachowania spójności, wyniki dla efanezoktokogu alfa oszacowano z wykorzystaniem tych samych metod statystycznych, które przyjęto w badaniach porównawczych. W związku z tym roczne wskaźniki krwawień obliczono przy użyciu średniej arytmetycznej lub analizy regresji (ujemnego modelu regresji dwumianowej). W przypadku terapii SHL wyniki zostały przeanalizowane jako średnia liczba krwawień na rok, a efekty porównania między terapiami jako średnia różnica (MD) [95% CI] krwawień na rok. W przypadku terapii EHL wyniki przedstawiono jako MD [95% CI] rocznej liczby krwawień lub współczynniki częstości występowania IRR [95% CI]. Oszacowane wyniki z każdego badania porównawczego zostały zmetaanalizowane przy użyciu modelu efektów losowych w celu oceny ogólnej różnicy między końcowymi wartościami krwawień w badaniach dla efanezoktokogu alfa i badaniach porównawczych. Dostępność danych poszczególnych pacjentów z badania A-LONG pozwoliła na porównanie częstości krwawień pomiędzy efanezoktokogiem alfa i efmoroktokogiem alfa przy użyciu modelu ujemnej regresji dwumianowej (scenariusz główny) i modelu średnich różnic, dzięki czemu porównanie można było wykorzystać w metaanalizie dla obu scenariuszy (ABR IRR i ABR MD). Wszystkie analizy i metaanalizy przeprowadzono za pomocą oprogramowania R w wersji 4.2.1 (R Core Team, Wiedeń, Austria).

MAIC – skorygowane porównanie pośrednie (z dopasowaniem populacji), ang. matching-adjusted indirect comparison, IRR – współczynnik częstości występowania, ang. incidence rate ratio, MD – średnia różnica, SHL – standardowy okres półtrwania, EHL – wydłużony okres półtrwania, CI – przedział ufności.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano dziewięć badań dla sześciu komparatorów w postaci czynnika VIII spełniających kryteria włączenia, które zostały poddane analizie. Zidentyfikowano dwie terapie SHL, które uznano za reprezentatywne: **oktokog alfa** (Advate®; Tarantino 2004 i Valentino 2012) i **oktokog alfa** (Kovaltry®; LEOPOLD I i LEOPOLD II) [należy zaznaczyć, że w analizie klinicznej oktokog alfa został zdefiniowany jako komparator dla efanezoktokogu alfa]. Dane dotyczące innych terapii SHL były dostępne, ale nie zostały uwzględnione w przeglądzie ze względu na fakt, że większość terapii czynnikami VIII o standardowym okresie półtrwania uważa się za równoważne pod względem skuteczności. Badanie Tarantino 2004 spełniło kryteria włączenia, jednak publikacja nie zawierała wystarczającej ilości danych do uwzględnienia w analizie.

Wszystkie cztery zidentyfikowane terapie EHL dostępne w Stanach Zjednoczonych zostały uwzględnione: rurioktokog alfa pegol (Adynovi/Adynovate[®]; badania PROLONG-ATE i PROPEL), efmoroktokog alfa (Elocta/Eloctate[®]; A-LONG), turoktokog alfa pegol (Esperoct[®]; PATHFINDER 2) oraz damoktokog alfa pegol (Jivi[®]; PROTECT VIII).

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego z efanezoktokogiem alfa w opracowaniu Klamroth i wsp. 2024 [31].

Badanie	Projekt badania	Badana substancja	Ramiona leczenia	Populacja	Długość okresu obserwacji
Wnioskowana interwencja – rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII o ultradługim okresie półtrwania					
XTEND-1 [9]-[26]	Faza III, wieloośrodkowe, bez randomizacji, otwarte	Efanezoktokog alfa	- ramię A: efanezoktokog alfa 50 j.m./kg raz w tygodniu profilaktycznie przez 52 tygodnie; - ramię B: efanezoktokog alfa w dawce 50 j.m./kg na żądanie przez 26 tygodni, a następnie w dawce 50 j.m./kg raz w tygodniu profilaktycznie przez kolejne 26 tygodni	Pacjenci ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora	52 tygodnie
Czynniki VIII o standardowym okresie półtrwania (SHL)					
Valentino 2012	Badanie randomizowane	Oktokog alfa	- schemat profilaktyczny: oktokog alfa 20-40 j.m./kg co 2 dzień profilaktycznie (dopuszczalne dostosowanie dawki w zakresie w zależności od okoliczności klinicznych); - schemat profilaktyczny dostosowany do farmakokinetyki: oktokog alfa 20-80 j.m./kg co 3 dzień (dawkowanie ustalone na podstawie farmakokinetyki ocenianej w momencie rozpoczęcia badania).	Pacjenci > 7 i < 65 lat z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią A bez inhibitora	Ocena skuteczności po około roku
LEOPOLD I	Faza 3, randomizowane	Oktokog alfa	- schemat profilaktyczny CS/EP -> CS/ADJ: oktokog alfa 20-50 j.m./kg dwa razy w tygodniu lub trzy razy w tygodniu z 2-3 dniowym okresem wypłukiwania pomiędzy 6-miesięcznymi okresami działania; - schemat profilaktyczny CS/ADJ -> CS/EP: oktokog alfa 20-50 j.m./kg dwa razy w tygodniu lub trzy razy w tygodniu z 2-3 dniowym okresem wypłukiwania pomiędzy 6-miesięcznymi okresami działania; - schemat na żądanie z krzyżowaniem: dawka indywidualna od początku do końca badania z 2-3 dniowym okresem wypłukiwania między krzyżowaniem CS/EP i CS/ADJ.	Pacjenci 12-65 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora	Ocena skuteczności po około roku
LEOPOLD II	Faza 2/3, randomizowane	Oktokog alfa	- profilaktyka niskodawkowa z zastosowaniem metody krzyżowej: oktokog alfa 20-30 j.m./kg dwa razy w tygodniu z 2-3 dniowym okresem wymywania pomiędzy krzyżowaniem CS/EP i CS/ADJ; - profilaktyka wysokodawkowa z zastosowaniem metody krzyżowej: oktokog alfa 30-40 j.m./kg trzy razy w tygodniu z 2-3 dniowym okresem wymywania pomiędzy krzyżowaniem CS/EP i CS/ADJ.	Pacjenci 12-65 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora	Ocena skuteczności po około roku

Badanie	Projekt badania	Badana substancja	Ramiona leczenia	Populacja	Długość okresu obserwacji
Czynniki VIII o przedłużonym okresie półtrwania (EHL)					
PROLONG-ATE	Faza 2/3, bez randomizacji	Rurioktokog alfa pegol	- schemat profilaktyczny: rurioktokog alfa pegol 45 +/- 5 j.m./kg dwa razy w tygodniu przez 50 lub więcej dni ekspozycji lub przez 6 miesięcy +/- 2 tygodnie; - schemat na żądanie: rurioktokog alfa pegol 10-60 j.m./kg przez 6 miesięcy +/- 2 tygodnie.	Pacjenci 12-65 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora	Ocena skuteczności po 24 +/- 2 tygodnie u pacjentów leczonych w schemacie profilaktycznym
PROPEL	Faza 3, randomizowane	Rurioktokog alfa pegol	- ramię profilaktyki referencyjnej: dawkowanie dostosowane do farmakokinetyki w celu osiągnięcia wartości minimalnych czynnika VIII 1-3%; - ramię profilaktyki podwyższonej: dawkowanie dostosowane do farmakokinetyki w celu osiągnięcia wartości minimalnych czynnika VIII 8-12%.	Pacjenci 12-65 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora	Ocena skuteczności po 24 tygodniach
A-LONG	Faza 3, częściowo randomizowane	Efmoroktokog alfa	- ramię profilaktyki zindywidualizowanej dwa razy w tygodniu: efmoroktokog alfa 25 j.m./kg w pierwszym dniu i 50 j.m./kg w dniu czwartym, następnie 25-65 j.m./kg co 3-5 dni; - ramię profilaktyki raz w tygodniu: efmoroktokog alfa 65 j.m./kg raz w tygodniu (przerwa w dawkowaniu dłuższa niż zarejestrowana); - ramię dawkowania na żądanie: efmoroktokog alfa 10-50 j.m./kg, w zależności od nasilenia krwawienia.	Pacjenci ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora	Ocena skuteczności po około roku
PATHFINDER 2	Faza 3, bez randomizacji	Turoktokog alfa pegol	- schemat profilaktyczny: turoktokog alfa pegol 50 j.m./kg co 4 dni (dwa razy w tygodniu dozwolone dla pacjentów według uznania badacza); - schemat na żądanie: turoktokog alfa pegol 20-75 j.m./kg na żądanie.	Pacjenci ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A	Średni czas leczenia: 43 tygodnie (zakres: 1-84 tygodnie)
PROTECT VIII	Faza 3, częściowo randomizowane	Damoktokog alfa pegol	- schemat profilaktyczny z >1 krwawieniem podczas profilaktyki: 10-tygodniowy okres próbny z damoktokogiem alfa pegol 25 j.m./kg dwa razy w tygodniu, następnie damoktokog alfa pegol 30-40 j.m./kg dwa razy w tygodniu przez 26 tygodni; - schemat profilaktyczny z ≤ 1 krwawieniem podczas profilaktyki, bez randomizacji: 10-tygodniowy okres próbny z damoktokogiem alfa pegol 25 j.m. dwa razy w tygodniu, następnie damoktokog alfa pegol 30-40 j.m./kg dwa razy w tygodniu przez 26 tygodni;	Pacjenci 12-65 lat z ciężką hemofilią A bez inhibitora	Pierwsza ocena po 10-tygodniowym okresie próbnym, następnie randomizacja do ramion profilaktycznych na okres 10-36 tygodni

Badanie	Projekt badania	Badana substancja	Ramiona leczenia	Populacja	Długość okresu obserwacji
			- profilaktyka co 5 dni z ≤ 1 krwawieniem podczas profilaktyki, z randomizacją: 10-tygodniowy okres próbny z damoktokogiem alfa pegol 25 j.m./kg dwa razy w tygodniu, następnie damoktokog alfa pegol 45-60 j.m. co 5 dni, z możliwością podniesienia dawki do 60 j.m./kg przy nieprawidłowej kontroli krwawień, a następnie jednorazowej zmiany na dawkowanie dwa razy w tygodniu jeśli kontrola krwawienia była nadal niewystarczająca; - profilaktyka co 7 dni z $\leq$ krwawieniem podczas profilaktyki, z randomizacją: 10-tygodniowy okres próbny damoktokogu alfa pegol 25 j.m./kg dwa razy w tygodniu, następnie damoktokog alfa pegol 60 j.m./kg co 7 dni, z możliwością zmiany na częstsze dawkowanie (co 5 dni lub dwa razy w tygodniu) jeśli krwawienia pozostawały poza kontrolą.		

CS/EP – potencjał test substratu chromochłonnego według Farmakopei Europejskiej, CS/ADJ – test substratu chromochłonnego/dostosowanie do etykiety

Podkreślenie - ramiona badań uwzględnione w porównaniu

Ze względu na fakt, że w przedstawionej Analizie Klinicznej jako interwencję alternatywną do porównania z produktem leczniczym Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A spośród opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego B.15 wybrano rekombinowany koncentrat czynnika VIII – oktokog alfa [84], w dalszej części analizy pośredniej zostaną przedstawione szczegółowe dane przede wszystkim dla tej substancji. Szczegółowe dane dotyczące pozostałych substancji znajdują się w suplemencie do referencji [31].

Populacja pacjentów włączonych do porównania [31]:

Charakterystyka wyjściowa włączonych uczestników badania XTEND-1 (ramiona indywidualne lub zagregowane) została odpowiednio dopasowana do zagregowanych danych z każdego badania porównawczego tak, aby nie było różnic między populacjami pod względem cech wyjściowych.

Charakterystyka wyjściowa przed i po dopasowaniu do badań dotyczących oktokogu alfa została przedstawiona w poniższej tabeli. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej populacji do badań nad czynnikami VIII niestanowiącymi komparatorów dla efanezoktokogu alfa dostępne są w suplemencie do referencji [31].

Tabela 60. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy zagregowanymi ramionami badania XTEND-1 (efanezoktokog alfa) i ramionami A i B badania LEOPOLD I (oktokog alfa) [31].

Zmienne	Zagregowane ramiona XTEND-1 – wartość wyjściowa			LEOPOLD I ramiona A i B - wartość wyjściowa		Zagregowane ramiona XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
Średni wiek	33,88	13,14	128	31,5	12,7	31,5	12,7	29	22
Średnia masa ciała	78,61	17,09		77,0	17,1	77,0	17,1		
% pacjentów z 1+ TJ	31,0	-		71,0	-	71,0	-		
% rasa biała	59,9	-		88,7	-	88,7	-		
% profilaktyka przed badaniem	83,8	-		80,6	-	80,6	-		
Średnia liczba krwawień	8,03	15,43		11,5	15,1	11,5	15,1		

TJ – stawy docelowe, SD – odchylenie standardowe, ESS – efektywna wielkość próby

Tabela 61. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy ramieniem B badania XTEND-1 (efanezoktokog alfa) i ramieniem B badania LEOPOLD II (oktokog alfa) [31].

Zmienne	Ramię B XTEND-1 – wartość wyjściowa			LEOPOLD II ramię B - wartość wyjściowa		Ramię B XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
Średni wiek	38,26	7,88	15	28,8	10,9	29,9	-	3	20
Średnia masa ciała	74,49	11,90		65,3	14,8	66,5	-		
% pacjentów z 1+ TJ	82,4	-		89,3	-	100,0	-		
% profilaktyka przed badaniem	2,29	1,61		3,0	2,2	2,7	-		

Zmienne	Ramię B XTEND-1 – wartość wyjściowa			LEOPOLD II ramię B - wartość wyjściowa		Ramię B XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
Średnia liczba krwawień	34,47	24,25		38,4	23,3	40,2	-		

TJ – stawy docelowe, SD – odchylenie standardowe, ESS – efektywna wielkość próby.

Tabela 62. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy ramieniem B badania XTEND-1 (efanezoktokog alfa) i ramieniem C badania LEOPOLD II (oktokog alfa) [31].

Zmienne	Ramię B XTEND-1 – wartość wyjściowa			LEOPOLD II ramię C - wartość wyjściowa		Ramię B XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
Średni wiek	39,31	9,45	15	29,1	11,5	32,2	-	2	16
Średnia masa ciała	71,64	10,05		64,6	11,7	63,6	-		
% pacjentów z 1+ TJ	87,5	-		90,3	-	100,0	-		
% profilaktyka przed badaniem	2,50	1,59		2,8	2,1	2,9	-		
Średnia liczba krwawień	34,47	24,25		45,6	29,9	43,2	-		

TJ – stawy docelowe, SD – odchylenie standardowe, ESS – efektywna wielkość próby

Tabela 63. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy ramieniem B XTEND-1 (zagregowane ramiona A i B) i schematem profilaktycznym z badania Valentino 2012 (oktokog alfa, produkt Advate®) [31].

Zmienne	Ramię B XTEND-1 – wartość wyjściowa			Valentino 2012 schemat profilaktyczny - wartość wyjściowa		Ramię B XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
% pacjentów w wieku ≤31,5 lat	14,3	-	21	50,0	-	50,0	-	10	48

Zmienne	Ramię B XTEND-1 – wartość wyjściowa			Valentino 2012 schemat profilaktyczny - wartość wyjściowa		Ramię B XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
% pacjentów z 1+ TJ	85,7	-		96,9	-	96,9	-		

TJ – stawy docelowe, SD – odchylenie standardowe, ESS – efektywna wielkość próby

Tabela 64. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy ramieniem B XTEND-1 (efanezoktokog alfa) i schematem profilaktycznym dostosowanym do farmakokinetyki z badania Valentino 2012 (oktokog alfa, produkt Advate[®]) [31].

Zmienne	Ramię B XTEND-1 – wartość wyjściowa			Valentino 2012 schemat profilaktyczny dostosowany do farmakokinetyki- wartość wyjściowa		Ramię B XTEND-1 po dopasowaniu			
	Oszacowanie	SD	N	Oszacowanie	SD	Oszacowanie	SD	ESS	ESS (%)
% pacjentów w wieku ≤31,5 lat	4,5	-	22	50,0	-	50,0	-	4	17
% pacjentów z 1+ TJ	86,4	-		94,1	-	94,1	-		

TJ – stawy docelowe, SD – odchylenie standardowe, ESS – efektywna wielkość próby

Główne punkty końcowe oceniane w badaniach

W przypadku włączonych badań informacje na temat dostępnych cech wyjściowych i wyników zostały wyodrębnione z wybranych ramion leczenia. Oceniane wyniki obejmowały: roczny wskaźnik krwawień (ABR) - dowolnych, leczonych, dostawowych i spontanicznych oraz odsetek pacjentów bez krwawień (jakichkolwiek, leczonych, dostawowych i spontanicznych). Definicje lub sposób wyznaczania jakichkolwiek i/lub leczonych krwawień mógł różnić się między badaniami, dlatego podjęto działania w celu identyfikacji dokładnej definicji. W przypadku niejasnych definicji przyjęto założenie, że wskaźniki krwawień zgłaszane w ramionach porównawczych odnosiły się do każdego krwawienia. Definicje poszczególnych wyników związanych z krwawieniami przedstawiono w tabelach.

Tabela 65. Porównanie między definicjami punktów końcowych związanych z występowaniem krwawień z poszczególnych badań [31].

Komparator	Badanie	ABR (IRR)	ABR (MD)
Rurioktokog alfa pegol	PROLONG-ATE	- jakiekolwiek krwawienia	- jakiekolwiek krwawienia - krwawienia spontaniczne - krwawienia dostawowe
	PROPEL	-	- jakiekolwiek krwawienia - krwawienia spontaniczne - krwawienia dostawowe
Efmoroktokog alfa	A-LONG	- jakiekolwiek leczone krwawienia - leczone krwawienia spontaniczne - leczone krwawienia dostawowe	-
Turoktokog alfa pegol	PATHFINDER 2	- jakiekolwiek krwawienia	- jakiekolwiek leczone krwawienia - leczone krwawienia spontaniczne - leczone krwawienia dostawowe
Damoktokog alfa pegol	PROTECT VIII	-	- jakiekolwiek krwawienia - krwawienia spontaniczne - krwawienia dostawowe
Oktokog alfa (Advate®)	Valentino 2012	-	- jakiekolwiek krwawienia - krwawienia spontaniczne
Oktokog alfa (Kovaltry®)	LEOPOLD I	-	- jakiekolwiek krwawienia - krwawienia spontaniczne - krwawienia dostawowe
	LEOPOLD II	-	- jakiekolwiek krwawienia - krwawienia spontaniczne - krwawienia dostawowe

ABR – roczny wskaźnik krwawień, IRR – współczynnik częstości występowania, MD – średnia różnica.

Wyniki oceniane w każdym badaniu zostały podsumowane dla pacjentów leczonych w schemacie na żądanie przed udziałem w badaniu oraz dla mieszanej populacji pacjentów leczonych przed udziałem w badaniu w schemacie profilaktycznym i/lub na żądanie. Wyniki dla badań dotyczących stosowania efanezoktokogu alfa oraz oktokogu alfa stanowiącego komparator zostały przedstawione w tabelach. Ocenę pozostałych wyników dla substancji niestanowiących w niniejszej analizie klinicznej komparatorów dla efanezoktokogu alfa zawiera suplement do referencji [30].

Tabela 66. Kluczowe punkty końcowe oceniane we włączonych dla efanezoktokogu alfa i oktokogu alfa badaniach klinicznych dotyczących młodzieży/dorosłych z hemofilią A bez inhibitorów, stosujących przed udziałem w badaniu leczenie w schemacie profilaktycznym lub na żądanie [31].

Leczenie	Badanie kliniczne	Ramie / grupa	ABR		ABR = 0		AsBR		AsBR = 0		AjBR		AjBR = 0	
			Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia
Efanezoktokog alfa	XTEND-1	A i B	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*
Oktokog alfa (Kovaltry[®])	LEOPOLD II	A i B	Tak	-	Tak	-	Tak	-	-	-	Tak	-	-	-

* Obliczone na podstawie danych dostarczanych przez pacjentów

ABR – roczny wskaźnik krwawień, AsBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, AjBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów

Tabela 67. Kluczowe punkty końcowe oceniane we włączonych dla efanezoktokogu alfa i oktokogu alfa badaniach dotyczących młodzieży/dorosłych z hemofilią A bez inhibitorów, stosujących przed udziałem w badaniu leczenie w schemacie na żądanie [31].

Leczenie	Badanie kliniczne	Ramie / grupa	ABR		ABR = 0		AsBR		AsBR = 0	AjBR	AjBR	AjBR = 0
			Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Leczone krwawienia	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia	Leczone krwawienia
Efanezoktokog alfa	XTEND-1	B	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*	Tak*
Oktokog alfa (Advate[®])	Valentino 2012	Schemat profilaktyczny	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak**	Tak***	-	-	Tak***	-
		Schemat profilaktyczny dostosowany do farmakokinetyki	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak**	Tak***	-	-	Tak***	Tak
Oktokog alfa (Kovaltry[®])	LEOPOLD II	B	Tak	-	Tak	-	Tak	-	-	Tak	-	-
		C	Tak	-	Tak	-	Tak	-	-	Tak	-	-

* Obliczone na podstawie danych dostarczanych przez pacjentów

** Zareportowane jako średnia bez odchylenia standardowego

*** Zareportowane jako mediana z zakresem międzykwartylowym i/lub zakresem

ABR – roczny wskaźnik krwawień, AsBR – roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, AjBR – roczny wskaźnik krwawień do stawów

Szacowany ABR dla jakichkolwiek krwawień obserwowanych w ramieniu A badania XTEND-1 po 26 tygodniach był nieistotnie wyższy niż dla pełnego okresu leczenia wynoszącego 52 tygodnie, dlatego do porównania wykorzystano roczny wskaźnik krwawień z 52-tygodniowego punktu oceny dla wszystkich porównań w oparciu o założenie, że efekt leczenia jest stały w czasie. Wszystkie porównania zostały oparte na ABR, a nie na bezwzględnej liczbie krwawień w określonym czasie. Nie podjęto próby porównania odsetka pacjentów bez krwawień podczas obserwacji między badaniem XTEND-1 a badaniami porównawczymi, z wyjątkiem badania A-LONG, ze względu na różne okresy obserwacji.

Porównanie efanezoktokogu alfa z czynnikami VIII o standardowym okresie półtrwania

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji wskazują, że zastosowanie efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów z hemofilią A wiąże się z istotnie statystycznie niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych) w porównaniu z obydwoma schematami stosowania oktokogu alfa (Advate®, badanie Valentino 2012) stanowiącego komparator. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 68. Podsumowanie wyników porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) dla efanezoktokogu alfa i komparatorów - oktokogu alfa (czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania) [31].

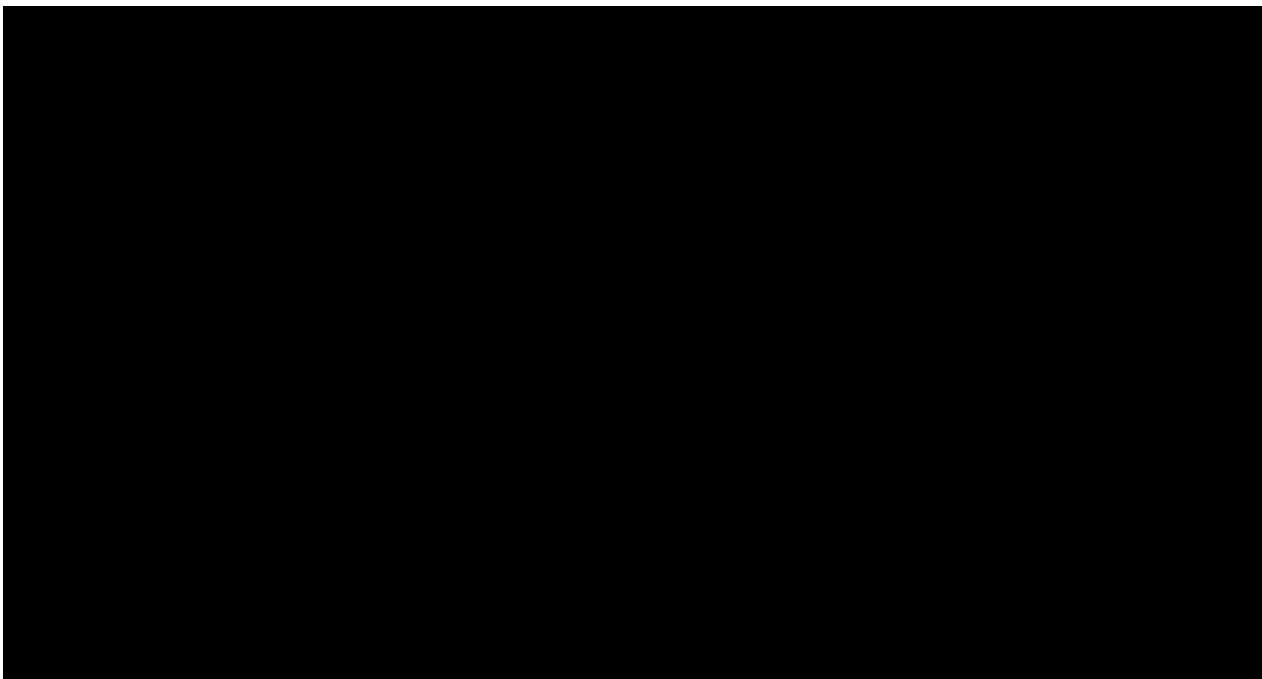
Badanie, ramię	ABR (MD) [95% CI]		AsBR (MD) [95% CI]	AjBR (MD) [95% CI]
	Wszystkie krwawienia	Leczone krwawienia		
Efanezoktokog alfa vs. Oktokog alfa (Advate®)				
Valentino 2012, schemat profilaktyczny (co 2 dzień)	-2,89 [-4,91; -0,87]	-1,35 [-1,81; -0,89]	-	-
Valentino 2012, schemat profilaktyczny dostosowany do farmakokinetyki (co 3 dzień)	-3,99 [-5,72; -2,26]	-1,70 [-2,08; -1,32]	-	-
Efanezoktokog alfa vs. Oktokog alfa (Kovaltry®)				
LEOPOLD I, A i B	-2,97 [-4,28; -1,67]	-	-2,23 [-3,10; -1,35]	-2,67 [-3,85; -1,49]
LEOPOLD II, B (dwa razy w tygodniu)	-5,70 [-8,37; -3,03]	-	-4,52 [-7,14; -1,90]	-5,16 [-7,72; -2,60]
LEOPOLD II, C (trzy razy z tygodniu)	-4,30 [-6,59; -2,01]	-	-2,62 [-4,34; -0,90]	-3,53 [-5,69; -1,37]

ABR – roczny wskaźnik krwawień, MD – średnia różnica, IRR – współczynnik częstości występowania

Wyniki porównań pośrednich wskazują również, że zastosowanie efanezoktokogu alfa związane jest z istotnie statystycznie niższą częstością występowania jakichkolwiek, spontanicznych oraz dostawowych krwawień w porównaniu ze wszystkimi trzema schematami stosowania oktokogu alfa (Kovaltry®, badania LEOPOLD I i LEOPOLD II) stanowiącego komparator.

Metaanaliza terapii o standardowym i wydłużonym okresie półtrwania

Poszczególne oszacowania dla porównań między efanezoktokogiem alfa, a czynnikami VIII o standardowym (SHL) lub wydłużonym (EHL) okresie półtrwania zostały zmetaanalizowane z zastosowaniem efektów losowych w celu uzyskania wspólnych oszacowań dla każdego porównania (rysunek).



Wyniki porównania pośredniego (z wykorzystaniem meta-analizy badań dla SHL) wskazują, że zastosowanie efanezoktokogu alfa wiązało się z istotnie statystycznie niższą częstością jakichkolwiek (leczonych i nieleczonych), spontanicznych i dostawowych krwawień w porównaniu do terapii o standardowym okresie półtrwania (oktokog alfa Advate[®] i oktokog alfa Kovaltry[®]) stanowiących komparator.

Tabela 69. Podsumowanie wyników porównania między stosowaniem efanezoktokogu alfa a ogólnymi wynikami leczenia z zastosowaniem terapii SHL [31].

Punkt końcowy	Liczba włączonych badań (ramion)	Heterogeniczność		Wyniki porównania między efanezoktokogiem alfa a czynnikami VIII SHL
		I ²	P	
ABR (jakiegokolwiek krwawienia) (MD [95% CI])	2 (5)	7%	0,37	-3,61 [-4,43; -2,79]
ABR (jakiegokolwiek leczone krwawienia) (MD [95% CI])	1 (2)	26%	0,25	-1,55 [-1,89; -1,20]
ABR (krwawienia spontaniczne) (MD [95% CI])	1 (3)	36%	0,21	-2,52 [-3,31; -1,72]
ABR (krwawienia dostawowe) (MD [95% CI])	1 (3)	25%	0,26	-3,42 [-4,77; -2,08]

ABR – roczny wskaźnik krwawień, CI – przedział ufności, MD – średnia różnica, SHL – standardowy okres półtrwania

W porównaniu z terapiami EHL (rurioktokog alfa pegol, turoktokog alfa pegol, damoktokog alfa pegol i efmoroktokog alfa) stosowanie efanezoktokogu alfa związane było z istotnie statystycznie niższą częstością jakichkolwiek krwawień, samoistnych i dostawowych, jednakże terapie te nie stanowią komparatorów w Analizie Klinicznej. Częstość występowania jakichkolwiek krwawień była znacząco zmniejszona o 77% u osób otrzymujących efanezoktokog alfa w porównaniu z czynnikami VIII o wydłużonym okresie półtrwania.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA EFANEZOKTOKOGU ALFA

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania efanezoktokogu alfa w terapii pacjentów z ciężką hemofilią A:

- Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] - I fazy, jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte, prospektywne, którego głównym celem było porównanie farmakokinetyki trzech preparatów czynnika VIII: oktokogu alfa, rurioktokogu alfa i efanezoktokogu alfa, w populacji dorosłych mężczyzn z ciężką hemofilią wcześniej leczonych dowolnym rekombinowanym i/lub osoczopochodnym czynnikiem VIII i/lub produktami krioprecypitatu;
- Mistretta i wsp. 2024 [29] - opis pojedynczego przypadku 19-miesięcznego pacjenta z ciężką hemofilią A, leczonego efanezoktokogiem alfa w ramach profilaktyki krwawień w rzeczywistej praktyce klinicznej, po uprzednim leczeniu oktokogiem alfa i rurioktokogiem alfa pegol.

Szczegółowy opis ww. badań przedstawiono w aneksie w rozdziale 14.5, natomiast podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków zamieszczono poniżej.

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dla efanezoktokogu alfa

Celem jednoramiennego, sekwencyjnego badania I fazy, Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28], było porównanie farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki 50 j.m./kg oktokogu alfa, rurioktokogu alfa i efanezoktokogu alfa, w populacji 13 dorosłych mężczyzn z ciężką hemofilią wcześniej leczonych. Wykazano, że efanezoktokog alfa cechował się 3-4 razy dłuższym okresem półtrwania i 3-6 razy większą ekspozycją (polem pod krzywą aktywności czynnika VIII w czasie) niż oktokog alfa i rurioktokog alfa pegol. Efanezoktokog alfa zapewniał wysoką, stałą aktywność czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (>40 j.m./dl) do 4 dni po podaniu dawki i na poziomie >10 j.m./dl siódmego dnia po podaniu dawki. Odpowiednie czasy dla >40 j.m./dl i >10 j.m./dl wynosiły odpowiednio <1 i <2 dni dla oktokogu alfa oraz odpowiednio 1 dzień i <3 dni dla rurioktokogu alfa pegol, zatem były znacznie krótsze niż w przypadku zastosowania efanezoktokogu alfa. Nie zgłoszono żadnych niepożądanych

zaistniałych w trakcie leczenia oktokogiem alfa lub rurioktokogiem alfa pegol. W okresie leczenia efanezoktokogiem alfa (wliczając 28-dniowy okres obserwacji po podaniu dawki tego leku) zgłoszono 3 zdarzenia niepożądane u 1 uczestnika, w tym ból głowy, kaszel i pozytywny wynik testu na SARS-CoV-2. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono rozwoju inhibitora czynnika VIII jak również żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu [27]-[28].

Opis przypadku 19-miesięcznego pacjenta z ciężką hemofilią A, leczonego efanezoktokogiem alfa w ramach profilaktyki, Mistretta i wsp. 2024 [29], wskazuje, że zastosowanie efanezoktokogu alfa jest skuteczne w redukcji liczby krwawień do zera w porównaniu z uprzednio stosowanym innym czynnikiem VIII (rurioktokogiem alfa pegol). Infuzje efanezoktokogu są dobrze tolerowane niemniej jednak czas infuzji wynikający z czasu podania zawartości pojedynczych fiolek leku może być wydłużony, co może być potencjalnie problematyczne w przypadku małych dzieci [29].

Podsumowując, efanezoktokog alfa w porównaniu z oktokogiem alfa cechuje się kilkukrotnie dłuższym okresem półtrwania i ekspozycji, z jednocześnie wyższą stałą aktywnością czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (>40 j.m./dl) do 4 dni po podaniu dawki i na poziomie >10 j.m./dl siódmego dnia po podaniu dawki. Wnioskowana interwencja ogranicza liczbę krwawień i jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EFANEZOKTOKOGU ALFA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania efanezoktokogu alfa (Altuvoc[®]) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję w kategoriach wiekowych innych niż wnioskowana populacja pediatryczna.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania efanezoktokogu alfa poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA);
- *Health Canada* (HC);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI^{PB});
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* i innych.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 4 referencje:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego Altuvoc[®] [48];
- streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa wydane przez EMA dla produktu leczniczego Altuvoc[®] [49];
- podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Altuvoc[®] [50];
- ulotkę dla pacjentów zatwierdzonej przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Altuvoc[®] [51].

Na stronach internetowych *Health Canada* (HC), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI^{PB}) nie zidentyfikowano danych odnoszących się do produktu leczniczego Altuvoc[®].

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa zaprezentowano w rozdziale 14.6, natomiast podsumowanie zamieszczono poniżej.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA EFANEZOKTOKOGU ALFA

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa odnosiły się do zastosowania efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki lub z powodu krwawień w populacji pacjentów pediatrycznych i dorosłych z hemofilią A, leczonych wcześniej czynnikiem VIII [48]-[51].

Podczas stosowania efanezoktokogu alfa częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych określono na podstawie badań klinicznych fazy III z udziałem 277 wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A, spośród których 161 (58,2%) stanowili dorośli (w wieku 18 lat i starsi), 37 (13,4%) stanowiła młodzież (w wieku od 12 do < 18 lat), a 79 (28,5%) stanowiły dzieci w wieku poniżej 12 lat. Ogółem u 40,1% (111/277) pacjentów odnotowano wystąpienie zdarzeń/działań niepożądanych, a do najczęściej raportowanych należał ból głowy i bóle stawów (występujące u $\geq 1/10$ pacjentów), a także wymioty, wyprysk, wysypka pokrzywka, ból kończyn, ból pleców i gorączka (występujące u $\geq 1/100$ do < 1/100 pacjentów). Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne [48], [51].

Co istotne, nie obserwowano żadnych specyficznych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami z populacji dzieci i młodzieży a pacjentami dorosłymi [48].

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne nasilenia choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest największe w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji. Ryzyko to utrzymuje się przez całe życie, chociaż występuje niezbyt często. Znaczenie kliniczne wytwarzania inhibitorów będzie zależać od miana inhibitora, przy czym małe miana stanowią mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o dużym mianie.

Zasadniczo, wszystkich pacjentów leczonych produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII należy dokładnie monitorować pod kątem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych [48], [50]. U wszystkich pacjentów stosujących efanezoktokog alfa monitorowano przeciwciała neutralizujące (inhibitory) czynnika VIII w programie klinicznym, niemniej jednak u żadnego z badanych nie wykryto inhibitorów FVIII [51].

Ze względu na sposób działania czynnika VIII, występuje niewielkie ryzyko epizodów zakrzepowozatorowych po podaniu leków zawierających czynnik VIII, w tym efanezoktokogu alfa [49], [50]. U 1% (3/261) pacjentów biorących udział w długoterminowym badaniu bezpieczeństwa wystąpiły zdarzenia zakrzepowozatorowe; u tych trzech pacjentów występowały wcześniej czynniki ryzyka [51].

Należy zaznaczyć, że działania niepożądane efanezoktokogu alfa są zbliżone do tych obserwowanych w przypadku innych leków z czynnikiem VIII i są uznawane za możliwe do opanowania [49].

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Altuvoc[®] przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej [49].

Jednocześnie EMA podkreśliła, że efanezoktokog alfa podawany jest raz w tygodniu w porównaniu do częstszych wstrzyknień (co 2–4 dni) w przypadku większości znajdujących się w obrocie terapii profilaktycznych z czynnikiem VIII, co jest bardziej komfortowe dla pacjentów i może pomóc w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych [49].

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów pediatrycznych i dorosłych z hemofilią A wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Działania niepożądane efanezoktokogu alfa są zbliżone do tych obserwowanych w przypadku innych leków z czynnikiem VIII, są zazwyczaj o niewielkim nasileniu i uznawane za możliwe do opanowania. Jednocześnie rzadsze podawanie efanezoktokogu alfa (1x na tydzień) w porównaniu z większością innych zarejestrowanych czynników VIII jest bardziej komfortowe dla pacjentów i może pomóc w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

Poza przeglądami systematycznymi z porównaniem pośrednim wnioskowanej interwencji z komparatorami, Álvarez Román i wsp. 2024 [34]–[35] oraz Klamroth i wsp. 2024 [31]–[33] opisanymi w rozdziałach 5.3 i 5.4, nie zidentyfikowano innych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do Analizy klinicznej.

Odnaleziono natomiast analizę zbiorczą Bhagunde i wsp. 2022 [36], dotyczącą modelu farmakokinetyki populacyjnej do scharakteryzowania efanezoktokogu alfa, którą opisano poniżej.

Metodyka analizy zbiorczej Bhagunde i wsp. 2022 [36]

Efanezoktokog alfa podawany raz w tygodniu w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A zapewnia wysoką, stałą aktywność czynnika VIII w zakresie od normalnego do prawie normalnego przez większość tygodnia i wykazał lepszą ochronę przed krwawieniem w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką innymi czynnikami VIII. W ramach analizy zbiorczej dane dotyczące aktywności czynnika VIII zebrano z 5 badań klinicznych, w tym: NCT03205163, 2018-001535-51, XTEND-1, XTEND-Kids oraz długoterminowego badania rozszerzonego XTEND-ed. Celem było opracowanie modelu farmakokinetyki populacyjnej w celu scharakteryzowania aktywności czynnika VIII po podaniu efanezoktokogu alfa, zidentyfikowanie czynników wewnętrznych i zewnętrznych wpływających na farmakokinetykę (PK) oraz ocena zmienności farmakokinetyki [36].

Poziomy aktywności czynnika VIII użyte do opracowania modelu farmakokinetyki populacyjnej mierzono jednostopniowym testem krzepnięcia z 3054 próbek krwi od 199 dorosłych i nastolatków oraz 61 dzieci, które otrzymały efanezoktokog alfa w wyżej wymienionych badaniach. Masa ciała i poziom antygenu czynnika von Willebranda (VWF) wahały się odpowiednio od 12,5 kg do 133 kg i 40 j.m./dl do 339 j.m./dl. Model jednokompartментowy z eliminacją liniową został użyty do scharakteryzowania aktywności czynnika VIII z szacowanym allometrycznym wpływem masy ciała na klirens (CL) i objętość przedziału centralnego (V), aby uwzględnić zależność CL i V od masy ciała. Wyjściowy VWF, wyjściowy hematokryt, rasa (biała i azjatycka), status wirusa zapalenia wątroby typu C i wirusa niedoboru odporności ludzkiej (HIV) oraz grupy krwi (A, B, 0) zostały przetestowane pod kątem istotności statystycznej w analizie współzmiennych. Ostateczny model farmakokinetyki populacyjnej wykorzystano do symulacji różnych schematów dawkowania w wirtualnej populacji pacjentów dorosłych i nastolatków wygenerowanej na podstawie rozkładu masy ciała na początku badań fazy 1/2a i XTEND-1.

Wyniki analizy zbiorczej Bhagunde i wsp. 2022 [36]

Ostateczny model farmakokinetyki populacyjnej opisał aktywność czynnika VIII w czasie, uchwycił międzyosobniczą zmienność aktywności czynnika VIII i precyzyjnie oszacował umiarkowaną

międzyosobniczą zmienność klirensu i V. Wykładniki allometryczne efektu masy ciała wykazały, że bezwzględne CL i V rosną wraz z masą ciała, przy czym ogólna eliminacja jest szybsza przy niższej masie ciała. Rasa azjatycka została zidentyfikowana jako statystycznie istotna współzmienna dla klirensu ($p < 0,001$); klirens u Azjatów był o 10,4% niższy niż u osób niebędących Azjatami. Poziom wyjściowy VWF nie został zidentyfikowany jako statystycznie istotna współzmienna w ostatecznym modelu farmakokinetyki populacyjnej, co jest zgodne z wcześniejszymi badaniami, które wykazują, że farmakokinetyka efanezoktokogu alfa jest niezależna od VWF. Ostateczny model farmakokinetyki populacyjnej wykazał, że schemat profilaktyki efanezoktokogiem alfa (50 j.m./kg) raz w tygodniu osiąga stan stacjonarny $C_{trough} > 10$ IU/dl, a **czas do osiągnięcia aktywności czynnika VIII wynoszącej 40 j.m./dl wynosił od 3 do 4 dni u większości pacjentów dorosłych i nastolatków, niezależnie od masy ciała i rasy**. Symulacje dotyczące postępowania okołoperacyjnego podczas dużych operacji i leczenia dużych krwawień wykazały, że dawka nasycająca 50 j.m./kg, a następnie 30 j.m./kg co 3 dni w okresie pooperacyjnym, spełniała wytyczne Światowej Federacji Hemofilii (WFH) dotyczące szczytowej aktywności czynnika VIII dla większości dorosłych i nastolatków. Podobnie, w przypadku małych operacji i leczenia umiarkowanych do niewielkich krwawień, pojedyncza dawka 50 j.m./kg efanezoktokogu alfa pozwalała uzyskać szczytową aktywność czynnika VIII, która spełniała te wytyczne [36].

Podsumowując, efanezoktokog alfa stosowany raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg pozwala osiągnąć stałą aktywność czynnika VIII w zakresie od normalnego do prawie normalnego (> 40 j.m./dl) przez 3-4 dni i > 10 j.m./dl w 7. dniu od podania, u większości dorosłych i nastolatków z ciężką hemofilią A. Symulacje na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej potwierdziły, że schematy dawkowania efanezoktokogu alfa wybrane do regularnej profilaktyki, leczenia krwawień i postępowania okołoperacyjnego są odpowiednie.

9. DYSKUSJA

Hemofilia A to dziedziczne zaburzenie krzepnięcia krwi, charakteryzujące się niedoborem czynnika VIII, którego ciężkość jest określana przez resztkową aktywność czynnika VIII jako ciężka (aktywność <1%), umiarkowana (aktywność 1%–5%) lub łagodna (aktywność 6%–40%). Osoby z ciężkim fenotypem hemofilii są bardziej narażone na występowanie spontanicznych krwawień, mogących nawet zagrażać życiu. Od lat 90. standardem opieki jest profilaktyka za pomocą koncentratów czynnika VIII, osoczo pochodnych lub rekombinowanych, w celu zapobiegania epizodom krwawienia i związanym z tym uszkodzeniom stawów [29].

Pomimo refundacji czynników VIII i poszerzenia gamy opcji terapeutycznych o emicizumab w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [109], leczenie hemofilii A, zwłaszcza w populacji pediatrycznej, wciąż stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny i nadal pozostaje wiele niezaspokojonych potrzeb w tym obszarze, z którymi borykają się chorzy oraz ich opiekunowie.

U niektórych dzieci w Polsce, pomimo profilaktyki dostosowanej do ich trybu życia i zgodnej z możliwościami, które stwarza Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia B.15, dochodzi do nawracających krwawień do stawów, co powoduje stopniowe narastanie artropatii hemofilowej, generując konieczność przeprowadzenia synowektomii, czyli usunięcia lub destrukcji przerośniętej błony maziowej [111]. Zmienny poziom zabezpieczenia przed krwawieniem w czasie pomiędzy dawkami czynników VIII nie pozwala na zapobieganie wszystkim krwawieniom i zmusza pacjentów do częściowego ograniczania fizycznej aktywności [112]. **Utrzymywanie poziomu czynnika VIII na poziomie ≥ 40 j.m./dl zapewnia normalizację hemostazy, pozwalając osobom z hemofilią prowadzić aktywne życie i osiągnąć jakość życia porównywalną z osobami bez hemofilii. Zatem istnieje potrzeba wdrażania terapii o wysokiej skuteczności klinicznej, pozwalających utrzymać aktywność czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego, co pozwoli na redukcję krwawień klinicznych, jak i nieklinicznych a także umożliwi prowadzenie standardowego trybu życia, bez ograniczeń aktywności fizycznej.**

Profilaktyka za pomocą czynników VIII o wydłużonym czasie półtrwania powinna być spersonalizowana, z uwzględnieniem aktywności fizycznej danej osoby, przy czym monitorowanie prawidłowego dawkowania jest kosztowne i uciążliwe dla pacjentów. Podobnie profilaktyka emicizumabem, pomimo szeregu zalet posiada również pewne ograniczenia tj. nie może być stosowana samodzielnie w celu opanowania krwawienia, a wspomagająca terapia czynnikiem VIII jest preferowana w wielu sytuacjach, takich jak krwawienia przełomowe, zabiegi chirurgiczne i niektóre aktywności fizyczne. Zatem istnieje istotna potrzeba wprowadzenia terapii, **które mogą być podawane jednocześnie w ramach**

profilaktyki, jak i leczenia na żądanie, niewymagających specjalnego dostosowywania dawki na podstawie badań farmakokinetycznych, co nie wiązałoby się z dodatkowymi wkłuciami, podnoszącymi koszty monitorowania leczenia oraz zaangażowania personelu medycznego.

Kolejnym problemem u chorych na hemofilię jest trudny dostęp żylny u części pacjentów, który utrudnia podawania profilaktycznego czynnika VIII [112]. W przypadku większości pacjentów pediatrycznych wymagane jest stosowanie czynnika VIII co 2-3 dni (szczególnie w przypadku czynników o standardowym okresie półtrwania, jak oktokog alfa), co daje nawet 180 wkłuć rocznie. Wielokrotne podłączenia dziecka narażają je na stres, lęk i cierpienia, oraz uszkodzenie żył, które u najmłodszych dzieci są bardzo cienkie; może to powodować konieczność założenia portu żylnego, co zwiększa ryzyko powikłań [106]. Rzadsze podawanie terapii substytucyjnej może znacznie podnieść komfort leczenia, zatem istnieje potrzeba terapii **wymagających podawania z niewielką częstością, co sprzyjałoby mniejszemu obciążeniu pacjentów farmakoterapią podawaną dożylnie i lepszemu przestrzeganiu zaleceń.**

Podczas stosowania koncentratów czynnika VIII istnieje ryzyko pojawienia się inhibitora czynnika krzepnięcia (czyli przeciwciała blokującego działanie czynnika VIII) u 15-30% pacjentów z ciężką postacią hemofilii A. Mimo, że w większości przypadków krwawienia u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem nie występują częściej niż u chorych bez inhibitora, należy pamiętać, że znacznie trudniej je opanować, szczególnie, jeśli miano inhibitora jest wysokie [111]. **Zatem pacjenci z ciężką hemofilią A potrzebują terapii o możliwie niskim ryzyku wystąpienia inhibitora.**

W ostatnich kilku latach zwrócono baczną uwagę na potrzebę indywidualizacji (personalizacji) leczenia hemofilii, podkreślając, że nie ma jednego, uniwersalnego schematu dawkowania niedoborowego czynnika krzepnięcia w długoterminowej profilaktyce, który zabezpieczyłby optymalnie potrzeby wszystkich pacjentów [111], **zatem niezbędne jest sukcesywne poszerzanie gamy dostępnych opcji terapeutycznych.**

W związku z powyższym, celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) niedawno zarejestrowanego sierociego produktu leczniczego Altuvoc[®] (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [108].

Efanezoktokog alfa zarejestrowany jak produkt leczniczy Altuvoc[®] [48] na terenie Unii Europejskiej i jako produkt leczniczy Altuviii[®] w USA [51].

Efanezoktokog alfa pod względem mechanizmu działania jest rekombinowanym czynnikiem VIII. Aktywowany czynnik VIII działa jak kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Ze względu na duże objętości hydrodynamiczne dwóch łańcuchów polipeptydowych XTEN znajdujących się w efanezoktokogu alfa i wiązanie się z fragmentem D'D3 VWF i Fc, następuje zmniejszona szybkość klirensu i degradacji, co pozwala na dłuższy okres półtrwania i czas aktywności [29], [48].

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, za najbardziej adekwatne komparatory dla produktu leczniczego Altuvoc[®] stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.15 [108] wybrano emicizumab oraz oktokog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII o standardowym okresie półtrwania).

Podstawę niniejszej analizy klinicznej stanowiły dwa rejestracyjne, prospektywne, otwarte badania kliniczne III fazy przeprowadzone w populacji wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A: badania XTEND-Kids, do którego kwalifikowano dzieci do 12 roku życia (łącznie 74 pacjentów) [1]-[8] oraz badania XTEND-1, do którego kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 12 lat (łącznie 158 pacjentów, w tym 25 nastolatków w wieku 12-17 lat) [9]-[26]. Jakość metodologiczną jednoramiennego badania XTEND-Kids oceniono jako wysoką w skali NICE (7 punktów) a jakość dwuramiennego badania XTEND-1 jako średnią w skali NOS.

Dodatkowo, w sekcji poświęconej badaniom o niższej wiarygodności omówiono wyniki otwartego badania I fazy Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] (5 punktów w skali NICE) oraz opisu przypadku Mistretta i wsp. 2024 [29].

Ocena zgodności populacji i interwencji wnioskowanej z populacją pacjentów w zidentyfikowanych badaniach

W proponowanym przez Podmiot odpowiedzialny zmodyfikowanym programie lekowym „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [108] populację docelową stanowią dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego, które spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- 1) są w wieku niższym i równym 7 lat w momencie włączenia do terapii, z kontynuacją leczenia do ukończenia 18 roku życia

lub

2) u których występują co najmniej trzy udokumentowane krwawienia rocznie, wymagające leczenia czynnikiem VIII pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki emicizumabem lub czynnikiem VIII, innym niż efanezoktokog alfa

lub

3) u których występują przeciwwskazania do stosowania emicizumabu lub innych koncentratów czynnika VIII

lub

4) wszystkim pacjentom spełniającym powyższe kryteria włączenia w przypadku zabiegów planowych i nagłych oraz w sytuacjach krwawienia zagrażającego życiu lub zdrowiu w ocenie lekarza prowadzącego.

Zarówno w badaniu XTEND-Kids [1]-[8], XTEND-1 [9]-[26], Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] jak i Mistretta i wsp. 2024 [29] uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowaną ciężką hemofilią A (definiowaną najczęściej jako poziom aktywności czynnika VIII <1 j.m./dl ($<1\%$) [lub udokumentowany genotyp zidentyfikowany jako warunkujący występowanie ciężkiej hemofilii A]), co w wysokim stopniu odpowiada kryteriom dla wnioskowanej populacji. Pod względem wieku, w badaniu XTEND-Kids [1]-[8] uczestniczyli pacjenci do 12 roku życia (mediana wieku: 5 lat) a w badaniu Mistretta i wsp. 2024 [29] 19-miesięczny pacjent co w wysokim stopniu spełnia założenia z programu lekowego (kryterium 1.), odnoszącego się jedynie do kategorii wiekowej. Z kolei w badaniu XTEND-1 [9]-[26] populacja mieszana pacjentów tj. nastolatkowie (od 12 roku życia) oraz dorośli (przy czym wyników dla tych dwóch kategorii wiekowych pacjentów raportowano łącznie) natomiast w badaniu Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] uczestniczyli jedynie dorośli (niemniej jednak badanie to stanowiło jedyne dostępne bezpośrednio porównanie farmakokinetyki efanezoktokogu alfa z komparatorem – oktokogiem alfa, zatem zdecydowano o jego poglądowym opisanie w sekcji dotyczącej badań o niższej wiarygodności). We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci wcześniej leczeni z zastosowaniem dowolnego rekombinowanego i/lub osoczopochodnego czynnika VIII a w przypadku badania XTEND-1 dozwolono na wcześniejsze stosowanie emicizumabu (4% wszystkich uczestników stosowało ten lek przed rozpoczęciem udziału w badaniu).

Pod względem liczby krwawień, średnia liczba epizodów krwawienia do stawów w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania wynosiła 1,1 w badaniu XTEND-Kids [1]-[8], przy czym nie zaznaczono, z jaką częstością występowały krwawienia do innych lokalizacji, zatem zgodność z punktem 2 proponowanego programu lekowego jest niejasna. W przypadku badania XTEND-1 [9]-[26] średnia liczba epizodów krwawienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosiła 3,2 w grupie A (pacjenci uprzednio stosujący leczenie profilaktyczne), co w bardzo wysokim stopniu odpowiada kryterium trzech udokumentowanych krwawień rocznie, wymagających leczenia czynnikiem VIII pomimo stosowanej

profilaktyki emicizumabem lub czynnikiem VIII, innym niż efanezoktokog alfa. W badaniu Mistretta i wsp. 2024 [29] pacjent doświadczył 4 krwawień, pomimo stosowania profilaktycznego czynnika VIII. W badaniu Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] mediana liczby krwawień 12 przed fazą przesiewową wynosiła 36; przy czym 77% pacjentów stosowało czynniki VIII w ramach leczenia na żądanie, a jedynie 23% w ramach profilaktyki.

W żadnym z włączonych badań nie wskazano przyczyny zasadności przejścia z uprzednio stosowanej terapii substytucyjnej na efanezoktokog alfa, tj. czy przyczyną było wystąpienie przeciwwskazań. Z kolei w przypadku kryterium kwalifikacji ze zmodyfikowanego programu lekowego B.15 [108] dotyczącego kwalifikacji do leczenia efanezoktokogiem alfa na żądanie wszystkim pacjentom spełniającym pozostałe kryteria włączenia w przypadku zabiegów planowych i nagłych, należy zaznaczyć, że zarówno w badaniu XTEND-Kids [1]-[8] oraz XTEND-1 [9]-[26], wszyscy pacjenci poddani zabiegom w trakcie uczestnictwa w badaniach mieli podawaną wnioskowaną interwencję i oceniono u nich hemostatyczną odpowiedź na leczenie a także schemat postępowania okołooperacyjnego.

Podsumowując, na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uczestnicząca w badaniu XTEND-Kids [1]-[8] oraz badaniu Mistretta i wsp. 2024 [29] w wysokim stopniu odpowiada populacji wskazanej we wniosku; populacja pacjentów z badania XTEND-1 [9]-[26] w dość wysokim stopniu (z uwagi na fakt uwzględnienia mieszanej populacji nastolatków i dorosłych) natomiast populacja z badania Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] w średnim stopniu (sami dorośli pacjenci).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Altuvoc[®] [48] oraz proponowanym programem lekowym [108], zalecana dawka efanezoktokogu alfa stosownego w profilaktyce to 50 j.m./kg raz w tygodniu. W przypadku wystąpienia krwawień przez zabiegami operacyjnymi istnieje możliwość podania dodatkowych dawek leku. We wszystkich włączonych do analizy klinicznej badaniach wnioskowana interwencja była stosowana zgodnie z rekomendowanym dawkowaniem.

Zatem reprezentatywność ocenianej interwencji w badaniach włączonych do analizy oceniono jako bardzo wysoką.

Długość okresu leczenia i obserwacji w badaniach XTEND-Kids [1]-[8] oraz XTEND-1 [9]-[26] wynosiła 52 tygodnie, zatem była wystarczająca, aby zaobserwować efekty działania analizowanej interwencji.

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność

populacji i wysoką reprezentatywność interwencji, zwłaszcza w badaniach, stanowiących podstawę niniejszej Analizy klinicznej.

Omówienie efektów stosowania efanezoktokogu alfa

Wyniki badania XTEND-Kids [1]-[8] wskazują, że efanezoktokog alfa podawany raz w tygodniu zapewnił wysoką, długotrwałą aktywność czynnika VIII i wysoce skuteczną ochronę przed epizodami krwawienia u dzieci do 12 roku życia z ciężką hemofilią A, w przypadku których osiągnięcie tego celu jest ogólnie trudne bez stosowania uciążliwych schematów leczenia, wymagających podawania innych preparatów czynnika VIII nawet kilka razy w tygodniu. Co istotne wyniki badania XTEND-Kids były zgodne z wynikami badania XTEND-1, przeprowadzonego u wcześniej leczonych dorosłych i nastolatków (≥ 12 lat) z ciężką hemofilią A, w którym stosowano tę samą tygodniową dawkę 50 j.m./kilogram, z wyjątkiem 11-letniego pacjenta będącego wyjątkiem, który został wykluczony w analizie wrażliwości [1].

Dane z ww. kluczowych badań klinicznych III fazy wskazują, że efanezoktokog alfa stosowany w ramach profilaktyki zapewnia klinicznie istotną kontrolę krwawień, w tym krwawień spontanicznych i krwawień dostawowych. Co szczególnie istotne, w porównaniu wewnątrzsobniczym przeprowadzonym w badaniu XTEND-1 zastosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się z niższą częstością epizodów krwawienia w porównaniu z wcześniejszymi terapiami innymi czynnikami VIII (w tym o standardowym lub wydłużonym okresie półtrwania). Przejście z leczenia na żądanie efanezoktokogiem alfa na profilaktykę powoduje brak epizodów krwawienia u większości pacjentów.

Profilaktyka krwawień w populacji pacjentów z hemofilią A jest kluczowa, aby zapobiec krwawieniu do stawów i późniejszej artropatii hemofilowej oraz utrzymać zdrowie stawów przez całe życie. Biorąc pod uwagę wpływ, jaki zły stan stawów może mieć na jakość życia, wczesne zapobieganie krwawieniu do stawów może przyczynić się do poprawy jakości życia i bardziej wyrównanej dostępności w zakresie zdrowia w populacji pediatrycznej względem dzieci zdrowych, zwłaszcza w ciągu całego życia. W badaniach XTEND-Kids [1]-[8] oraz XTEND-1 [9]-[26], zastosowanie efanezoktokogu alfa zapewniało wysoką ochronę przed krwawieniami do stawów, co prowadziło do ustąpienia docelowych stawów a także poprawę funkcjonowania i zdrowia stawów ocenianych w skali HJHS. Jednocześnie wnioskowana interwencja zapewniała poprawę zdrowia fizycznego i zmniejszenie bólu, co pozytywnie wpływało na jakość życia związaną ze zdrowiem pacjentów.

Co istotne, w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia zazwyczaj pojedyncza dawka efanezoktokogu alfa wystarcza do ich opanowania (tj. uzyskania doskonałej lub dobrej odpowiedzi). Podobnie, podanie pojedynczej dawki wnioskowanej interwencji podczas 96% drobnych i dużych zabiegów chirurgicznych w zapewniało ochronę przed krwawieniami.

Ogólny stan zdrowia uczestników dorosłych z badania XTEND-1, mierzony za pomocą *Patient Global Impression of Change*, również uległ poprawie po zastosowaniu profilaktyki efanezoktokogiem alfa, przy czym jednocześnie uczestnicy stwierdzili, że poprawa zwiększyła poczucie ochrony przed uszkodzeniem stawów i zdolność do podejmowania aktywności fizycznej. Poprawa stanu zdrowia jest prawdopodobnie wynikiem utrzymującego się wysokiego poziomu czynnika VIII zapewnianego przez efanezoktokog alfa, a tym samym zmniejszonego ryzyka krwawienia pomiędzy podaniami leku. Podczas gdy większość uczestników zgłosiła poprawę funkcjonowania fizycznego i bólu po przejściu na efanezoktokog alfa, niewielka część nie zgłosiła poprawy w trakcie badania, chociaż uczestnicy zauważyli, że brak nasilenia bólu nadal będzie korzystny dla ich jakości życia związanej ze zdrowiem. Być może 52 tygodnie leczenia nie wystarczyły, aby wykazać korzyści [10]. Podobnie, wywiad przeprowadzony wśród opiekunów dzieci uczestniczących w badaniu XTEND-Kids [2] wykazał, że wszyscy opiekunowie zgłosili pozytywny wpływ na codzienne życie i funkcjonowanie swojego dziecka, przy czym 94,7% opiekunów stwierdziła, że leczenie efanezoktokogiem alfa poprawiło nastrój i emocje ich dziecka. Profilaktyka efanezoktokogiem alfa doprowadziła również do pozytywnych zmian w codziennym życiu i funkcjonowaniu opiekunów, przy czym niemal wszyscy opiekunowie zaobserwowali poprawę (spośród tych, którzy zgłosili wpływ na początku) w radzeniu sobie z leczeniem, wpływie na rodzinę, nastroju/emocjach i pracy [2].

Profil bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa jest typowy dla innych czynników VIII; a co istotne w czasie trwania terapii wnioskowaną interwencją nie notowano wytworzenia inhibitora czynnika VIII. Ze względu na sposób działania czynnika VIII, występuje niewielkie ryzyko epizodów zakrzepowozatorowych po podaniu leków zawierających czynnik VIII, w tym efanezoktokogu alfa [49], [50]. U 1% (3/261) pacjentów biorących udział w długoterminowym badaniu bezpieczeństwa wystąpiły zdarzenia zakrzepowozatorowe; u tych trzech pacjentów występowały wcześniej czynniki ryzyka [51]. Z kolei zarówno w badaniu XTEND-Kids [1]-[8] jak i w badaniu XTEND-1 [9]-[26] u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano tego typu zdarzeń. Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działan niepożądanych w trakcie stosowania efanezoktokogu alfa należał ból głowy i bóle stawów (występujące u $\geq 1/10$ pacjentów), a także wymioty, wyprysk, wysypka pokrzywka, ból kończyn, ból pleców i gorączka (występujące u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów). Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne. Co istotne, nie obserwowano żadnych specyficznych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami z populacji dzieci i młodzieży a pacjentami dorosłymi [48], [49], [51].

Należy zaznaczyć, że profil bezpieczeństwa komparatora, tj. emicizumabu, częściowo różni się od koncentratów czynnika VIII, co wynika z jego odmiennego mechanizmu działania. Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, w celu odtworzenia czynności brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy. Doświadczenie kliniczne wskazuje na występowanie interakcji lekowych pomiędzy emicizumabem a aktywowanymi czynnikami zespołu protrombiny (aPCC) [113]. W badaniach klinicznych z udziałem

pacjentów otrzymujących emicizumab zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę koncentratu aPCC przez 24 godziny lub więcej. Poważne zdarzenia zakrzepowe były zgłaszane u 1,1% pacjentów (2/189) uczestniczących w badaniach klinicznych oraz u 5,6% pacjentów (2/36), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC w trakcie leczenia emicizumabem. Ponadto doświadczenia przedkliniczne sugerują prawdopodobieństwo wystąpienia nadmiernej krzepliwości przy stosowaniu czynników VIII jednocześnie z emicizumabem. Emicizumab zwiększa zdolności prokoagulacyjne osocza, dlatego dawka czynnika krzepnięcia wymagana do uzyskania hemostazy może być mniejsza niż w sytuacji, gdy nie stosuje się profilaktyki emicizumabem [113], co może być potencjalnie problematyczne, zwłaszcza w sytuacji konieczności szybkiego podania koncentratu czynnika VIII.

Wyniki porównań pośrednich efanezoktokogu alfa z komparatorami

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie efanezoktokogu alfa względem komparatorów, tj. emicizumabu i oktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A, co stanowi ograniczenie analizy klinicznej. Jedyne zidentyfikowane badanie z wewnątrzsobniczym porównaniem bezpośrednim farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki efanezoktokogu alfa względem oktokogu alfa, tj. badanie Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] uwzględniało jedynie dorosłych pacjentów, i nie oceniano w nim skuteczności klinicznej. Nie jest to natomiast sytuacja odosobniona, ponieważ w przypadku innych refundowanych w Polsce koncentratów czynnika VIII, w momencie oceny przez AOTMiT również brak było badań z bezpośrednim porównaniem względem komparatorów [117], [118]. Zidentyfikowano natomiast aktualny przegląd systematyczny z porównaniami pośrednimi z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*; MAIC) Álvarez Román 2024 [34]-[35] oraz Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33], w których przedstawiono porównanie efanezoktokogu alfa względem komparatorów w populacji mieszanej pacjentów z hemofilią A (młodzieży i dorosłych) a także przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim SOBI 2024 [30], w którym dokonano porównania efanezoktokogu alfa względem między innymi oktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych, do 12 roku życia.

Pomimo ograniczeń wynikających z samego niezakotwiczonego porównania pośredniego jak również uwzględnienia w omawianych przeglądach zróżnicowanych badań pod kątem np. projektu, wyniki ww. opracowań stanowią jedyne dostępne i najlepsze dane umożliwiające porównanie interwencji wnioskowanej i komparatorów. W porównaniu efanezoktokogu alfa z innymi czynnikami VIII, podstawowe cechy uczestników włączonych do badania XTEND-1 były odpowiednio dopasowane do danych zbiorczych z każdego badania porównawczego, także nie było różnic między populacjami w tym zakresie [30],[31].

Należy zaznaczyć, że zarówno w opracowaniu Álvarez Román 2024 [34]-[35] oraz Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33] dokonano analizy danych również w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu

na wcześniej stosowane terapia, a ponadto oprócz porównania MAIC, w ramach analizy wrażliwości dokonano także porównania bez dopasowania populacji (porównanie naiwne) jak również porównania w zależności od zastosowanego schematu leczenia (w przypadku emicizumabu 1x tydzień lub raz na 2 tygodnie; zgodnie z ChPL Hemlibra® [113] i/lub programem lekowym B.15 [109], w przypadku oktokogu alfa (zarówno w stałej dawce 20-40 j.m./kg co 2 dni co jest zgodnie z ChPL Advate® [114] lub dostosowanej do farmakokinetyki, zalecanej przez wytyczne praktyki klinicznej [111], którego ramy wyznacza aktualnie obowiązujący program lekowy B.15 [109]), co wskazuje na **wysoką reprezentatywność komparatorów.**

Ponadto wszystkie porównania pośrednie zostały przeprowadzone zgodnie z wytycznymi National Institute for Health and Care Excellence Technical Support Document TSD [30], [31]-[33], [34]-[35].

Wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji [31]-[33], [34]-[35] wskazują, że zastosowanie efanezoktokogu alfa u pacjentów od 12 roku życia z ciężką hemofilią A wiąże się z:

- co najmniej trendem w kierunku redukcji rocznego wskaźnika krwawień w porównaniu z emicizumabem stosowanym raz lub dwa razy w tygodniu;
- istotną statystycznie poprawą zdrowia stawów w skali HJHS w porównaniu z emicizumabem stosowanym raz w tygodniu;
- istotnie statystyczną niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych) a także leczonych krwawień, w porównaniu z obydwooma schematami stosowania oktokogu alfa (Advate®) w ramach profilaktyki, tj. co drugi dzień jak i w schemacie dopasowany do farmakokinetyki;

- istotnie statystycznie niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych), spontanicznych krwawień jak również krwawień do stawów w porównaniu do stosowania oktokogu alfa (Kovaltry[®]) w ramach profilaktyki.

Co istotne, wyniki MAIC są całkowicie spójne z wynikami porównań naiwnych, a także wynikami porównania wewnątrzosobniczego przeprowadzonego w ramach badania XTEND-1 (w ramach którego wykazano istotnie statystycznie niższy roczny wskaźnik krwawień u pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa względem wcześniej stosowanych terapii czynnikami VIII, w tym o standardowym okresie półtrwania jak i wydłużonym okresie półtrwania) [9].

Biorąc pod uwagę fakt, że wyniki badania XTEND-1 z wynikami badania XTEND-Kids są zasadniczo zbieżne, wydaje się, że wyniki zidentyfikowanych porównań MAIC można również ekstrapolować na populację pacjentów <12 roku życia.

pozostają ogólnie zbieżne z wynikami z porównania pośredniego skuteczności klinicznej w populacji pacjentów od 12 roku życia, opierających się na porównaniu z refundowanym w Polsce produktem Advate[®] (oktokog alfa) [31]-[33].

Aspekty związane z częstością podania, monitorowaniem oraz preferencjami dotyczącymi leczenia efanezoktokogiem alfa i komparatorów

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że efanezoktokog alfa podawany raz w tygodniu w ramach profilaktyki zapewnia wysoki, stały poziom aktywności czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (≥ 40 j.m./kg) przez znaczną część tygodnia u pacjentów pediatrycznych. Dzięki swojemu profilowi farmakokinetycznemu, efanezoktokog alfa pozwala zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania [1], [9], [48]. Ponadto w przeciwieństwie do emicizumabu [113], przeznaczonego jedynie do profilaktyki, efanezoktokog alfa może być również stosowany w leczeniu na żądanie w przypadku wystąpienia krwawienia czy okresie okołoperacyjnym [48]. W przeciwieństwie do oktokogu alfa, będącego czynnikiem VIII o standardowym okresie półtrwania podawanym zazwyczaj co 2 dni, długi okres półtrwania wnioskowanej interwencji przekłada się na niską częstość podania (1x tydzień), co jest bardziej komfortowe dla pacjentów i może pomóc w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, co podkreśliła również EMA w streszczeniu EPAR [49]. Rzadkie podawanie leku jest szczególnie pożądane we wnioskowanej populacji pediatrycznej, gdyż często podania dożylnie leku narażają dzieci na stres, lęk i cierpienia, oraz uszkodzenie żył, które u najmłodszych dzieci są bardzo cienkie.

Aktywność czynnika VIII podczas terapii efanezoktokogiem alfa można wiarygodnie mierzyć powszechnie dostępnym testem jednostopniowym przy użyciu wielu odczynników aPTT, ale w przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia na bazie aktywności FS lub testu chromogennego należy spodziewać się dwu- lub trzykrotnego przeszacowania [78]. Zaleca się stosowanie zatwierdzonego jednostopniowego testu krzepnięcia w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w osoczu podczas stosowania efanezoktokogu alfa. W trakcie rozwoju klinicznego stosowano jednostopniowy test krzepnięcia przy użyciu odczynnika Actin-FSL. Zgodnie z wynikami analizy porównawczej próbek z badań klinicznych, aby oszacować aktywność czynnika VIII u pacjenta wyniki uzyskane przy użyciu testu chromogennego należy podzielić przez 2,5. Ponadto, badanie terenowe porównujące różne odczynniki APTT wykazało około 2,5 razy większą aktywność czynnika VIII w przypadku stosowania odczynnika Actin-FS zamiast Actin-FSL w jednostopniowym teście krzepnięcia i o około 30% niższą aktywność w przypadku stosowania odczynnika SynthASil [48].

W przypadku emicizumabu do monitorowania aktywności czynnika VIII konieczne jest zastosowanie jedynie bardziej kosztownego testu chromogennego, który jest znacznie rzadziej stosowany od rutynowych testów jednostopniowych [115]. Wynika to z faktu, że sposób działania cząsteczek mimetyków czynnika VIIIA (np. emicizumabu) wiąże się ze znaczącymi implikacjami w dotychczasowych algorytmach laboratoryjnych monitorowania leczenia hemofilii; w jednostopniowym teście z uwagi na to, że emicizumab powoduje znaczne skrócenie APTT, aktywność czynnika VIII:C w tym teście jest fałszywie zawyżona [116]. Może to być problematyczne w sytuacji konieczności leczenia krwawień będących skutkiem urazu lub też konieczności wykonania zabiegu inwazyjnego, tj. gdy zaistnieje konieczność równoczesnego zastosowania emicizumabu i koncentratu czynnika VIII - wówczas istotny jest właściwy dobór testów pozwalających na wiarygodne monitorowanie takiej terapii [116]. Należy zaznaczyć, że w przypadku efanezoktokogu alfa ten sam preparat jest stosowany w profilaktyce i leczeniu krwawień, więc nie ma potrzeby stosowania osobnych testów do pomiaru aktywności czynnika VIII.

Wszystkie powyższe aspekty dotyczące stosowania efanezoktokogu alfa a także jego wysoka efektywność sprawiają, że wnioskowana interwencja jest preferowana przez pacjentów i/lub ich opiekunów w porównaniu ze standardową profilaktyką innymi czynnikami VIII - zarówno w badaniu XTEND-Kids jak i XTEND-1. W badaniu XTEND-Kids wszyscy opiekunowie (n=19; 100%) woleli efanezoktokog alfa od poprzedniego leczenia hemofilii swoich dzieci; 18 (94,7%) było „bardzo zadowolonych”, a jeden (5,3%) opiekun był „zadowolony” [2]. Podobnie w badaniu XTEND-1 większość uczestników (96,6%) była „całkiem” lub „bardzo zadowolona” z profilaktyki efanezoktokogiem alfa. Uczestnicy opisali poprawę objawów choroby, poprawę funkcji fizycznych i zmniejszenie lub całkowite wyeliminowanie krwawień jako kluczowe czynniki w swoich ocenach zadowolenia. **Wszyscy**

ankietowani uczestnicy preferowali profilaktykę efanezoktokogiem alfa w porównaniu z poprzednimi metodami leczenia hemofilii (czyli innymi czynnikami VIII) [10], [16].

Podsumowując, efanezoktokog alfa jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A. Biorąc także pod uwagę jego niską immunogenność oraz dawkowanie jedynie raz w tygodniu, refundacja efanezoktokogu alfa jako kolejnego czynnika VIII w Polsce, pozwoli zaspokoić potrzebę we wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych z hemofilią A na efektywniejszą, i bardziej komfortową terapię względem komparatorów.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań RCT dla wnioskowanej interwencji;
- brak badań bezpośrednio porównujących efanezoktokog alfa z komparatorami: emicizumabem i oktokogiem alfa, niemniej jednak dostępne są wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji wnioskowanej interwencji z komparatorami jak również wyniki porównania efektów leczenia efanezoktokogiem alfa z wcześniejszymi terapiami czynnikiem VIII u tych samych pacjentów; należy ponadto zaznaczyć, że nie jest to sytuacja odosobniona, ponieważ w przypadku innych refundowanych w Polsce koncentratów czynnika VIII, w momencie oceny przez AOTMiT również brak było badań z bezpośrednim porównaniem względem komparatorów [117], [118]; brak badań dotyczących długotrwałego stosowania efanezoktokogu alfa (>1 roku; ale badanie XTENDED jest aktualnie w toku);
- brak badań przeprowadzonych w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikiem VIII;
- porównanie pośrednie efanezoktokogu alfa z emicizumabem było możliwe do przeprowadzenia jedynie w populacji pacjentów >12 roku życia, a więc częściowo odpowiadających wnioskowanej populacji;
- brak badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (poza opisem pojedynczego przypadku Mistretta i wsp. 2024 [29]), co wynika z relatywnie niedawnej rejestracji efanezoktokogu alfa we wnioskowanym wskazaniu.

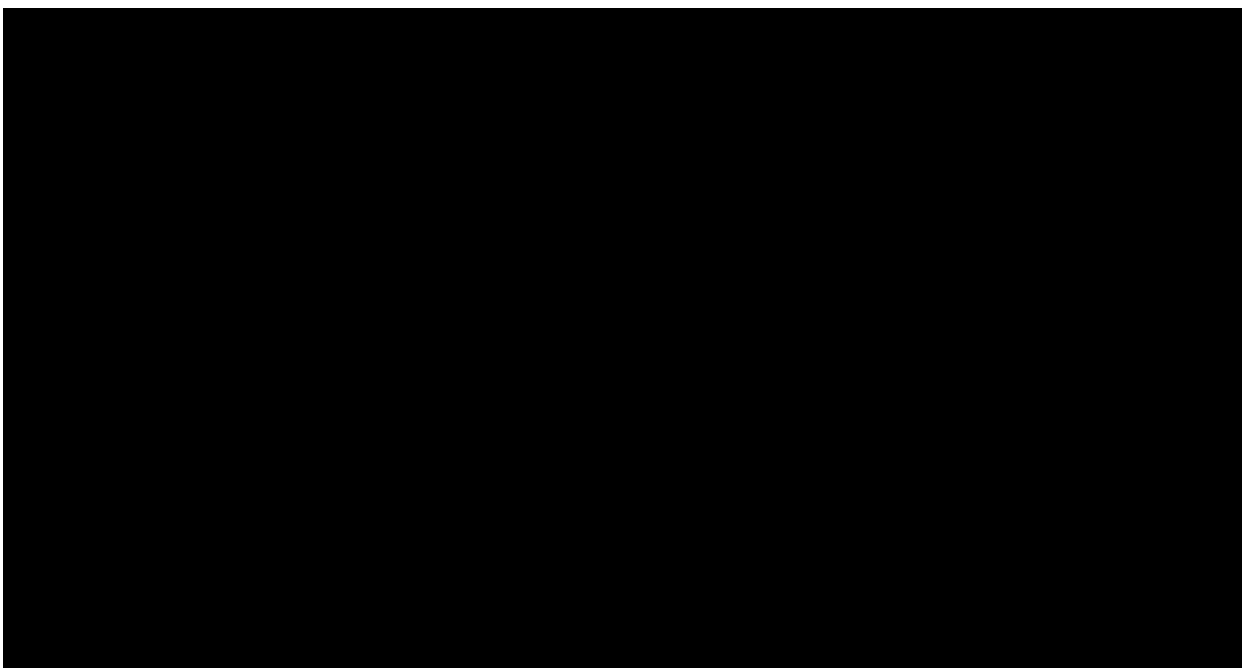
Ograniczenia badania XTEND-Kids [1]-[8]:

- jako główny punkt końcowy w badaniu przyjęto surogat – wystąpienie rozwoju inhibitora czynnika VIII, niemniej jednak w przebiegu badania oceniano również inne, istotne klinicznie punkty końcowe takie jak roczny wskaźnik krwawień czy funkcję stawów;
- pacjenci biorący udział w badaniu uprzednio poddawani byli innym terapiom – brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów nieleczonych wcześniej innymi metodami;
- analizę podstawową przeprowadzono w populacji FAS, uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę efanezoktokogu alfa, jednakże przeprowadzono również analizy wrażliwości z wykluczeniem pacjenta, który nie był leczony zgodnie z protokołem badania

(uczestnik z historią krwawienia z powodu urazu stawu biodrowego, który nie był leczony zgodnie z protokołem badania), którego wyniki znacznie odbiegały od pozostałych pacjentów; wydaje się, że z tego powodu analiza wrażliwości może być bardziej wiarygodna od analizy w populacji FAS.

Ograniczenia badania XTEND-1 [9]-[26]:

- mieszana populacja uczestników badania – badanie prowadzono na grupie pacjentów pediatrycznych > 12 roku życia (a więc nastolatków z kategorii wiekowej spełniającej kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, ale nieuwzględnionej w badaniu XTEND-Kids) oraz pacjentów dorosłych, niestanowiących wnioskowanej populacji, niemniej jednak było to kluczowe badanie rejestracyjne;
- pacjenci biorący udział w badaniu uprzednio poddawani byli innym terapiom – brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów nieleczonych wcześniej innymi metodami, niemniej jednak dokonano porównania wyników związanych z rocznym wskaźnikiem krwawień, zużyciem czynnika VIII czy liczby iniekcji czynnika VIII w ciągu tygodnia, pomiędzy okresem przed przystąpieniem do badania a danymi podczas terapii profilaktycznej efanezoktokogiem alfa.



Ograniczenia przeglądu systematycznego/MAIC (Álvarez Román 2024) [34]-[35]:

- z uwagi na brak wspólnego komparatora było możliwe jedynie przeprowadzenie niezakotwiczonego porównania pośredniego z dopasowaniem populacji dla efanezoktokogu alfa względem emicizumabu;
- brak oceny jakości metodologicznej włączonych badań w odpowiednich skalach;
- MAIC ograniczone zostało przez jakość i precyzję raportowania cech wyjściowych w badaniu HAVEN 3, dotyczącym zastosowania emicizumabu. Dopasowanie było możliwe do przeprowadzenia jedynie

na podstawie danych zagregowanych, potencjalnie pozostawiając niektóre zmienne bez dopasowania;

- różnice w raportowaniu między badaniami nie pozwoliły na porównanie nasilenia choroby wyrażonego przez liczbę krwawień;
- różne okresy obserwacji (24 tygodnie dla HAVEN 3 i 52 tygodnie dla XTEND-1) uniemożliwiły porównanie odsetka pacjentów z zerowym wskaźnikiem występowania krwawień;
- niewystarczająca zbieżność cech wyjściowych populacji może doprowadzić do utraty informacji podczas dopasowywania, objawiającej się dużym spadkiem efektywnej wielkości próby (ESS); niemniej jednak po korektach efektywna wielkość próby nie uległa obniżeniu o więcej niż 36%. Dane wyjściowe wyników HJHS przed korektą wykazały na większą liczbę pacjentów z co najmniej jednym stawem docelowym w badaniu HAVEN 3 w porównaniu z XTEND-1 (66,4% vs 32,5%) oraz mniejszą liczbę pacjentów leczonych w schemacie profilaktycznym (odpowiednio 43,9% vs 82,5%) co ilustruje różnice w charakterystyce wyjściowej populacji w obu badaniach.

Ograniczenia przeglądu systematycznego/MAIC (Klamroth 2024) [31]-[32]:

- z uwagi na brak wspólnego komparatora było możliwe jedynie przeprowadzenie niezakotwiczonego porównania pośredniego z dopasowaniem populacji dla efanezoktokogu alfa względem innych czynników VIII;
- brak oceny jakości metodologicznej włączonych badań w odpowiednich skalach;
- dopasowanie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania dla efanezoktokogu alfa do pacjentów z badań dla innych czynników VIII było możliwe do przeprowadzenia tylko w oparciu o raportowane zagregowane dane z badań dla innych czynników VIII, a tym samym możliwe było pozostawienie niektórych zmiennych niedopasowanych;
- niewystarczająca zbieżność charakterystyk wyjściowych pacjentów pomiędzy badaniami mogła prowadzić do znacznego obniżenia efektywnej wielkości próby przy dopasowywaniu populacji;
- jedynie w trzech badaniach zgłoszono dane dotyczące pacjentów leczonych przed udziałem w badaniu wyłącznie schematem na żądanie (i żadnym w schemacie profilaktycznym), dlatego porównanie podgrup wyodrębnionych ze względu na uprzednio stosowany schemat leczenia było ograniczone;
- częstość występowania krwawień analizowano przy użyciu różnych metod, w tym modelu regresji, których struktury nie zostały opisane. Ponadto w niektórych badaniach częstość występowania podawano jako średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym, co wydaje się niewłaściwe biorąc pod uwagę skośny charakter występowania krwawień; w badaniu LEOPOLD I nie podano metody szacowania rocznego wskaźnika krwawień, w związku z czym analizę przeprowadzono przy założeniu tej samej metody, którą zastosowano w badaniu LEOPOLD II;
- brak danych na poziomie pacjentów dla SHL uniemożliwił określenie, czy poziomy czynnik VIII odpowiada za jakiegokolwiek różnice przyjmowanych wartości ABR w różnych badaniach;

- brak możliwości określenia, czy wartości minimalne czynnika VIII były podobne przez cały czas trwania badań, czy były niższe początkowo w porównaniu z wynikami końcowymi;
- mała liczebność próby nastolatków w badaniu XTEND-1 oraz brak spójności między badaniami klinicznymi dla SHL i EHL uniemożliwił dokonanie porównania leczenia wyłącznie w tej subpopulacji.

Pomimo typowych ograniczeń metodologicznych i konieczności przyjęcia różnych założeń, porównania MAIC wydają się być jedyną i najlepszą dostępną metodą przeprowadzenia pośredniego porównywania.

Ograniczenia analizy zbiorczej Bhagunde i wsp. 2022 [36]:

- analiza zbiorcza dotyczące jedynie farmakokinetyki populacyjnej efanezoktokogu alfa, opublikowana w postaci abstraktu konferencyjnego;
- w analizie uwzględniono pacjentów w dowolnym wieku, tj. dzieci i dorosłych z 5 badań klinicznych faz I-III.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

- Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] – badanie jednoramienne, jednośrodkowe, otwarte, I fazy, obejmujące sekwencyjne podawanie pojedynczej dawki oktokogu alfa, rurioktokog alfa a następnie efanezoktokogu alfa (po okresie wypłukania); w badaniu uczestniczyli jedynie dorośli mężczyźni z ciężką hemofilią A, wcześniej leczeni z powodu choroby; [niemniej jednak z uwagi na porównanie z komparatorem, badanie to opisano poglądowo w badaniach o niższej wiarygodności]; głównym celem badania było porównania farmakokinetyki efanezoktokogu alfa z innymi czynnikami VIII; brak oceny skuteczności poszczególnych terapii;
- Mistretta i wsp. 2024 [29] – opis pojedynczego przypadku pacjenta leczonego efanezoktokogiem alfa w początkowej dawce 50 j.m./kg a następnie 56 j.m./kg z uwagi na brak dostępności ówczesznie fiolki z 500 j.m. leku.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

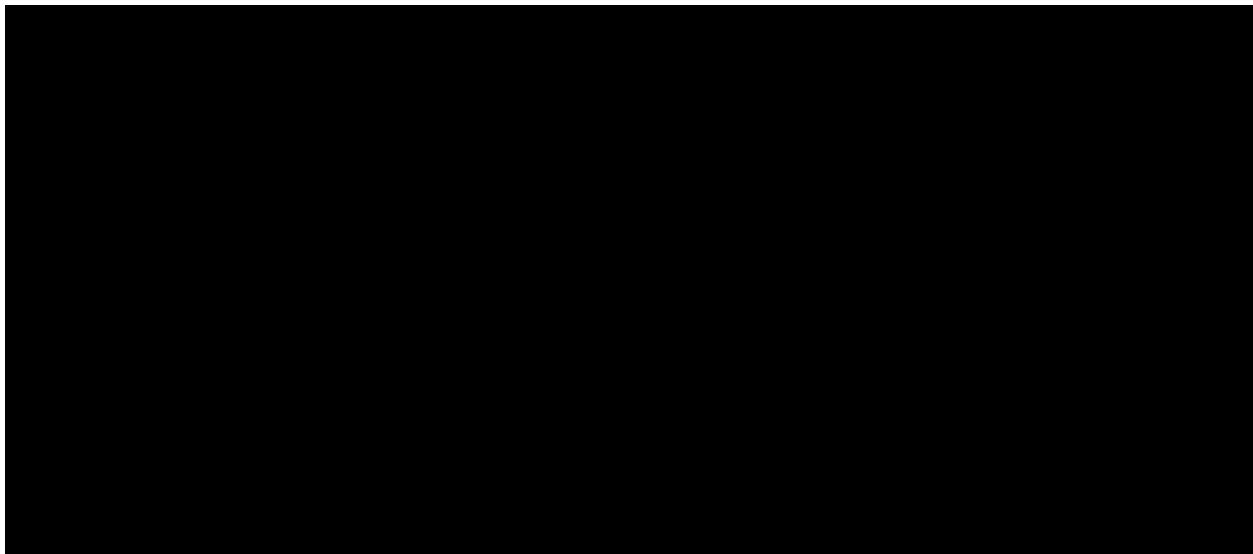
11. WNIOSKI KOŃCOWE

I. Efanezoktokog alfa jest rekombinowanym czynnikiem VIII, który dzięki ultradługiemu okresowi półtrwania, stosuje się raz w tygodniu w celu profilaktyki krwawień u pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A. Wnioskowana interwencja zapewnia wysoki, stały poziom aktywności czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (≥ 40 j.m./kg) przez znaczną część tygodnia u pacjentów pediatrycznych.

II. W badaniach rejestracyjnych przeprowadzonych w populacji pacjentów z ciężką hemofilią A: XTEND-Kids (pacjenci <12 roku życia) i XTEND-1 (pacjenci od 12 roku życia), wykazano, że efanezoktokog alfa:

- stosowany w ramach profilaktyki zapewnia klinicznie istotną kontrolę krwawień, w tym krwawień spontanicznych i krwawień dostawowych;
- stosowany w ramach profilaktyki prowadzi do istotnej statystycznie redukcji rocznego wskaźnika leczonych krwawień (w tym krwawień dostawowych czy spontanicznych) w porównaniu z wcześniejszymi terapiami innymi czynnikami VIII (w porównaniu wewnątrzsobniczym);
- zapewnia wysoką ochronę przed krwawieniami do stawów, co prowadzi do ustąpienia docelowych stawów a także poprawy funkcjonowania i zdrowia stawów;
- przejście z leczenia na żądanie na profilaktykę wnioskowaną interwencją wiąże się z brakiem epizodów krwawienia u większości pacjentów;
- stosowany w ramach profilaktyki zapewnia poprawę zdrowia fizycznego i zmniejszenie bólu, co pozytywnie wpływa na jakość życia związaną ze zdrowiem;
- jest preferowany przez pacjentów i/lub opiekunów w porównaniu ze standardową profilaktyką innymi czynnikami VIII;
- zapewnia ochronę przed krwawieniami po podaniu pojedynczej dawki podczas 96% drobnych i dużych zabiegów chirurgicznych;
- w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia zazwyczaj pojedyncza dawka wystarcza do ich opanowania;
- dzięki swojemu profilowi farmakokinetycznemu, pozwala zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania.

III. Profil bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa jest typowy dla innych czynników VIII; a co istotne w czasie trwania terapii wnioskowaną interwencją nie notowano wytworzenia inhibitora czynnika VIII. Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych w trakcie stosowania efanezoktokogu alfa należał: ból głowy i bóle stawów, a także wymioty, wyprysk, wysypka pokrzywka, ból kończyn, ból pleców i gorączka. Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne.



V. Wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (MAIC) wskazują, że zastosowanie efanezoktokogu alfa u pacjentów >12 roku życia z ciężką hemofilią A wiąże się z:

- co najmniej trendem w kierunku redukcji rocznego wskaźnika krwawień w porównaniu z emicizumabem stosowanym raz lub dwa razy w tygodniu;
- istotną statystycznie poprawą zdrowia stawów w skali HJHS w porównaniu z emicizumabem stosowanym raz w tygodniu;
- istotnie statystyczną niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych) a także leczonych krwawień, w porównaniu z obydwooma schematami stosowania oktokogu alfa (Advate[®]) w ramach profilaktyki, tj. co drugi dzień jak i w schemacie dopasowanym do farmakokinetyki;
- istotnie statystyczną niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych), spontanicznych krwawień jak również krwawień do stawów w porównaniu do stosowania oktokogu alfa (Kovaltry[®]) w ramach profilaktyki.

VI. Efanezoktokog alfa w przeciwieństwie do:

- emicizumabu, przeznaczonego jedynie do profilaktyki, może być również stosowany w leczeniu na żądanie w przypadku wystąpienia krwawienia czy okresie okołoperacyjnym;
- oktokogu alfa, będącego czynnikiem VIII o standardowym okresie półtrwania podawanym zazwyczaj co 1-2 dni, jest stosowany z niską częstością (1x w tygodniu), co ułatwia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Rzadkie stosowanie leku jest szczególnie pożądane we wnioskowanej populacji pediatrycznej, gdyż często podania dożylnie leku narażają je na stres, lęk i cierpienia, oraz uszkodzenie żył, które u najmłodszych dzieci są bardzo cienkie;
- oktokogu alfa nie wymaga dostosowywania dawki na podstawie farmakokinetyki.

Podsumowując, z uwagi wysoką skuteczność kliniczną, dobry profil bezpieczeństwa, niską immunogenność oraz wygodę stosowania jedynie raz w tygodniu, refundacja efanezoktokogu alfa jako kolejnego czynnika VIII w Polsce pozwoli:

- **zwiększyć gamę dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A;**
- **zaspokoić potrzebę we wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych z hemofilią A na efektywniejszą (względem obu komparatorów: emicizumabu i oktokogu alfa), i bardziej komfortową (względem oktokogu alfa).**

12. BIBLIOGRAFIA

Badania pierwotne włączone:

XTEND-Kids

- [1] Malec L, Peyvandi F, Chan AKC i wsp. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* 2024;391:235-46.
- [2] Malec L, Carcao M, Mathias M i wsp. Experiences with Efanesoctocog Alfa: Exit Interviews with Caregivers of Previously Treated Patients with Hemophilia A from the XTEND-Kids Phase 3 Clinical Trial. *Blood* 2023; 42, 142 Supplement 1: 507. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper181973.html>
- [3] Malec L, Dunn A, Carcao i wsp. Treatment of Bleeding Episodes with Efanesoctocog Alfa in Children with Severe Hemophilia A in the XTEND-Kids Phase 3 Study. *Blood* 2023, 142, Supplement 1: 3993. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/3993/504146/Treatment-of-Bleeding-Episodes-with-Efanesoctocog>
- [4] Peyvandi F, Tarango C, Simpson M i wsp. Once-Weekly Efanesoctocog Alfa Prophylaxis Provided High Sustained Factor VIII Activity Levels, Independent of Blood Group, in Children <12 Years of Age with Severe Hemophilia A. *Blood* 2023, 142, Supplement 1: 506. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/506/500098/Once-Weekly-Efanesoctocog-Alfa-Prophylaxis>
- [5] Malec L, Peyvandi F, Chan A i wsp. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Previously Treated Patients <12 Years of Age with Severe Hemophilia A. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* (2023) 7 Supplement 2 Article Number: 100288.
- [6] Simoneau J, Weyand AC. Findings from the XTEND-Kids Study: Efanesoctocog Alfa for Severe Haemophilia A in Children. *US Oncol. Hematol. Rev.* 2023, 19:2: 2-3. <https://touchoncology.com/haematology/journal-articles/findings-from-the-xtend-kids-study-efanesoctocog-alfa-for-severe-haemophilia-a-in-children/>
- [7] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04759131>
- [8] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000769-18/DE>

XTEND-1

- [9] Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R i wsp. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2023 Jan 26;388(4):310-318.
- [10] DiBenedetti D, Neme D, Pan-Petes B i wsp. Patient Experience With Efanesoctocog Alfa for Severe Hemophilia A: Results From the XTEND-1 Phase 3 Clinical Study Exit Interviews. *Clin Ther.* 2024 Dec;46(12):1016-1023.
- [11] Von Drygalski A, Konigs C, Nagae C i wsp. Change in Hemophilia Joint Health Score (HJHS) During the Phase 3 XTEND-1 Study of Efanesoctocog Alfa in Patients With Severe Hemophilia A. *Hamostaseologie*, 2024, 44, S41-S42. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0044-1779117>
- [12] Wilson A, Kragh N, Mshijid J i wsp. Efficacy of Efanesoctocog Alfa on Pain in Patients with Hemophilia A: results from the XTEND-1 Phase 3 Clinical Trial in Previously Treated Patients with Hemophilia A. *Blood*, 2022, 140, 5610-5611. <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/5610/487226/Efficacy-of-Efanesoctocog-Alfa-on-Pain-in-Patients>
- [13] Weyand A, Königs C, Meunier S i wsp. Treatment of Bleeding Episodes With Efanesoctocog Alfa in Patients With Severe Haemophilia A in the Phase 3 XTEND-1 Study. *Hamostaseologie* 2024, 44: S43. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0044-1779119>
- [14] Weyand A, Meunier S, Amano K i wsp. TREATMENT OF BLEEDING EPISODES WITH EFANESOCTOCOG ALFA IN PATIENTS WITH SEVERE HAEMOPHILIA A IN THE PHASE 3 XTEND-1 STUDY. *Haemophilia* 2023; 29: 136-137.
- [15] Weyand AC, Meunier S, Suzuki N i wsp. Treatment of Bleeding Episodes With Efanesoctocog Alfa in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A in the Phase 3 XTEND-1 Study. *Am J Hematol.* 2025 Feb 10. doi: 10.1002/ajh.27603.

- [16] Wilson A, Kragh N, DiBenedetti D i wsp. PATIENT EXPERIENCE WITH EFANESOCOTOCOG ALFA: RESULTS FROM THE XTEND-1 PHASE 3 CLINICAL TRIAL EXIT INTERVIEWS IN PATIENTS WITH SEVERE HAEMOPHILIA A. Haemophilia (2023) 29 Supplement 1 (137-138). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14715>
- [17] Wilson A, Msihid J, Ayasse N i wsp. Experience with Accelerometer Physical Activity Tracking in Adults and Adolescents with Hemophilia A: Tool Validation Using Results from the XTEND-1 Efanesoctocog Alfa Phase 3 Trial. Blood (2023) 142 Supplement 1 (2360). <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/2360/504117/Experience-with-Accelerometer-Physical-Activity>
- [18] Susen S, Kulkarni R, Nogami K i wsp. Outcomes in Adult and Adolescent Patients with Severe Hemophilia a in the Phase 3 XTEND-1 Study Who Switched to Efanesoctocog Alfa Prophylaxis from an Observational Study with Factor VIII Prophylaxis. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (2023) 7 Supplement 2 Article Number: 100442. [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(23\)04295-4/pdf](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(23)04295-4/pdf)
- [19] Bhagunde P, Glatard A, Nyberg J i wsp. A REPEATED TIME TO EVENT (RTTE) MODEL TO CHARACTERIZE BLEED RISK IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A TREATED WITH EFANESOCOTOCOG ALFA. Haemophilia (2023) 29 Supplement 1 (85). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14715>
- [20] Klamroth R, Von Drygalski A, Hermans C i wsp. PERIOPERATIVE MANAGEMENT WITH EFANESOCOTOCOG ALFA IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A IN THE PHASE 3 XTEND-1 STUDY. Haemophilia (2023) 29 Supplement 1 (87-88). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14715>
- [21] Von Drygalski A, Königs C, Nagae C i wsp. CHANGE IN HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE (HJHS) DURING THE PHASE 3 XTEND-1 STUDY OF EFANESOCOTOCOG ALFA IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A. Haemophilia (2023) 29 Supplement 1 (14-15).
- [22] Wilson A, Nemes L, Quon DV i wsp. EFANESOCOTOCOG ALFA PROPHYLAXIS IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: RESULTS FROM THE XTEND-1 PHASE 3 STUDY. Haemophilia (2023) 29 Supplement 1 (105). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14715>
- [23] Wilson A, Kragh N, Dumont J i wsp. Efficacy of Efanesoctocog Alfa on Physical Functioning: Results from the XTEND-1 Phase 3 Clinical Trial in Previously Treated Patients with Hemophilia A. Blood (2022) 140 Supplement 1 (5595-5596). <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/5595/492931/Efficacy-of-Efanesoctocog-Alfa-on-Physical>
- [24] Von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R i wsp. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of once-weekly efanesoctocog alfa (BIVV001) prophylaxis in previously treated patients with severe hemophilia A: Results from the phase 3 XTEND-1 study. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (2022) 6 Supplement 1.
- [25] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161495>
- [26] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002023-15/DE>

Farmakokinetyka, dorośli ale porównanie 3 leków (ogólnie wykluczałam badania tylko na dorosłych, przy czym tutaj mamy porównania z komparatorem, dawka jest ok – więc może do aneksu ?):

- [27] Lissitchkov T, Willemze A, Jan C i wsp. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A: fixed-sequence single-dose study of octocog alfa, ruriotocog alfa pegol, and efanesoctocog alfa. Res Pract Thromb Haemost. 2023 May 13;7(4):100176.
- [28] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05042440>

Dziecko – opis przypadku (dokładnie jedna z naszych subpopulacji)

- [29] Mistretta JN, Español MG, Tarantino MD i wsp. Practical challenges associated with efanesoctocog alfa (ALTUVIIIIO) prophylaxis in a 19-month-old male with severe hemophilia A. Pediatr Blood Cancer. 2024 Aug;71(8): e31081.

Przeglądy systematyczne/MAIC:

[Redacted text]

- [31] Klamroth R, Kragh N, Arnaud A i wsp. Efanesoctocog Alfa versus Standard and Extended Half-Life Factor VIII Prophylaxis in Adolescent and Adult Patients with Haemophilia A without Inhibitors. *Adv Ther* 2025 Jan;42(1):427-441
- [32] Klamroth R, Guyot P, Arnaud A i wsp. Efanesoctocog Alfa Versus Extended Half-Life Factor VIII Therapies for Prophylaxis in Adolescents and Adults with Severe Hemophilia A: A Matching-Adjusted Indirect Comparison and Meta-Analysis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* (2023) 7 Supplement 2 Article Number: 101290.
- [33] Tositto A, Arnaud A, Kragh i wsp. Efanesoctocog Alfa vs. Standard Half-Life (Octocog Alfa) FVIII Therapies for Prophylaxis in Adolescents and Adults with Severe Hemophilia A: A Matching-Adjusted Indirect Comparison and Meta-Analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (2023) 7 Supplement 2 Article Number: 101278.
- [34] Álvarez Román MT, Kragh N, Guyot P i wsp. Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in Adolescent and Adult Patients With Haemophilia A Without Inhibitors. *Adv Ther* <https://doi.org/10.1007/s12325-024-03031-4>
- [35] Alvarez-Román M, Kragh N, Guyot P i wsp. Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in the Prophylactic Treatment of Adolescents and Adults with Severe Hemophilia A without Inhibitors: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2023; 7 Supplement 2 Article Number: 101295. [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(23\)04498-9/pdf](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(23)04498-9/pdf)

Analiza farmakokinetyki populacyjnej z kilku badań, w tym z uwzględnieniem dzieci

- [36] Bhagunde P, Lu Q, Demissie M, Willemze A i wsp. A Population Pharmacokinetic (Popp) Model to Characterize Efanesoctocog Alfa (BIVV001) Factor VIII (FVIII) Activity Levels in Patients with Severe Hemophilia A. *Blood* 2022; 140: 8449-8450. <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/8449/491738/A-Population-Pharmacokinetic-PopPK-Model-to>

Badania w toku:

- [37] Malec L, Carpenter S, O'Neill C i wsp. Designing the Efanesoctocog Alfa Module of ATHN Transcends: Safety, Tolerability, and Effectiveness in Previously Untreated Patients with Hemophilia A. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2023; 7. [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(23\)04862-8/pdf](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(23)04862-8/pdf)
- [38] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04398628> (ATHN Transcends)
- [39] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06716814> (LIBERTY)
- [40] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06579144>
- [41] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06684314> (PROTECT-ALT)
- [42] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05911763>
- [43] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817812> (FREEDOM)
- [44] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644575> (XTEND-ed)
- [45] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002215-22/BE> (XTEND-ed)
- [46] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06530030> (ACTIVIITY)
- [47] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06752850>

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa

- [48] ChPL Altuvoc https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf
- [49] Streszczenie EPAR dla Altuvoc https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/altuvoc-epar-medicine-overview_pl.pdf
- [50] Plan Zarządzania Ryzykiem dla Altuvoc https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/altuvoc-epar-risk-management-plan_en.pdf
- [51] Ulotka dla produktu Altuviio wydana przez FDA <https://www.fda.gov/media/165594/download>

Wykluczone:

Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym/meta-analizą

- [52] Keam SJ. Efanesoctocog Alfa: First Approval. *Drugs*. 2023 May;83(7):633-638.

- [53] Dargaud Y, Leuci A, Reyes Ruiz A i wsp. Efanesoctocog alfa: the renaissance of Factor VIII replacement therapy. *Haematologica*. 2024 Aug 1;109(8):2436-2444.
- [54] Abdelgawad HAH, Foster R, Otto M. Nothing short of a revolution: Novel extended half-life factor VIII replacement products and non-replacement agents reshape the treatment landscape in hemophilia A. *Blood Rev*. 2024 Mar; 64:101164.
- [55] Sarafanov AG. Plasma Clearance of Coagulation Factor VIII and Extension of Its Half-Life for the Therapy of Hemophilia A: A Critical Review of the Current State of Research and Practice. *Int J Mol Sci*. 2023 May 11;24(10):8584.
- [56] Fung, S., Blair, H.A. Efanesoctocog alfa in hemophilia A: a profile of its use. *Drugs Ther. Perspect*. 2024; 40(1): 9-16.
- [57] Konkle BA. Efanesoctocog alfa for the prevention and treatment of bleeding in patients with hemophilia A. *Expert Rev Hematol*. 2023 Jul-Dec;16(8):567-573
- [58] Yada K, Nogami K. Pharmacokinetic evaluation of efanesoctocog alfa: breakthrough factor VIII therapy for hemophilia A. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024 Oct 4:1-10.

Przegląd dotyczący nieodpowiedniej populacji (VWD)

- [59] Regling K, Sidonio RF. Factor VIII stimulants and other novel therapies for the treatment of von Willebrand disease: what's new on the horizon? *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Aug;25(11):1427-1438.

Badanie na zwierzętach + in vitro z wykorzystaniem surowicy ludzkiej (ale nieodpowiednie punkty końcowe)

- [60] Demers M, Aleman MM, Kistanova E i wsp. Efanesoctocog alfa elicits functional clot formation that is indistinguishable to that of recombinant factor VIII. *J Thromb Haemost*. 2022 Jul;20(7):1674-1683.

Nieodpowiednie punkty końcowe – tylko ocena kosztów

- [61] Ito S, Potnis KC, Allen C i wsp. Equitable Care for Severe Hemophilia_A: Distributional Cost-Effectiveness of Prophylactic Weekly Efanesoctocog Alfa Versus Standard-Care Factor VIII in Patients with Severe Hemophilia_A in the United States. *Blood* 2023; 142: 492.

Porównanie MAIC z simoktokogiem, który w ogóle nie jest w Polsce refundowany w populacji pediatrycznej

- [62] Kessler C, Corrales-Medina FF, Mannucci PM i wsp. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Personalized Prophylaxis with Simoctocog Alfa Versus Standard Prophylaxis with Efanesoctocog Alfa in Adults with Severe Hemophilia a. *Blood* 2023; 142: 5473.

Nieodpowiednia populacja (tylko pacjenci dorośli) i nieodpowiednie dawkowanie (25IU na kg mc lub 65 IU na kg mc) – badanie EXTEN-A

- [63] Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV i wsp. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020 Sep 10;383(11):1018-1027.
- [64] Mannion J. BIVV001-A novel, VWF-independent, extended half-life FVIII therapy: first-in-human safety, tolerability, and pharmacokinetics. *Haemophilia*, **2019**, 25, 31-32. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13665>
- [65] Konkle BA, Shapiro A, Quon DV i wsp. Bivv001: the first investigational factor VIII (FVIII) therapy to break through the Von Willebrand factor (VWF) ceiling, with potential for more optimal, extended protection in hemophilia A. *Res. Pract. Thromb. Haemost*. 2019; 3: 84-85.
- [66] Konkle B, Shapiro A, Quon D i wsp. BIVV001: The first investigational factor VIII (FVIII) therapy to break the von Willebrand factor (VWF) half-life ceiling, with potential for more optimal, extended protection in hemophilia A. *Haemophilia* 2019; 25: 36-37.
- [67] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03205163>

Nieodpowiednia populacja – tylko dorośli (badanie I fazy EudraCT# 2018-001535-51)

- [68] Lissitchkov T, Willemze A, Katragadda S i wsp. Efanesoctocog alfa for hemophilia A: results from a phase 1 repeat-dose study. *Blood Adv*. 2022 Feb 22;6(4):1089-1094. Errata: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9631559/>
- [69] Lissitchkov T, Poloskey S, Wang L i wsp. Results of a phase 1 repeat dose of BIVV001 - A new class of factor VIII replacement therapy. *Haemophilia* 2020; 26: 55.
- [70] Lissitchkov T, Rice K, Katragadda S i wsp. Phase 1 Repeat Dosing with BIVV001: The First Investigational Factor VIII Product to Break through the Von Willebrand Factor-Imposed Half-Life Ceiling. *Blood* 2019; 134: 625.

- [71] Staber JM, Lissitchkov TJ, Konkle BA i wsp. EFANESOCOTOCOG ALFA EXHIBITS VON WILLEBRAND FACTOR-INDEPENDENT PHARMACOKINETICS IN SEVERE HEMOPHILIA A: A POST HOC ANALYSIS FROM PHASE 1/2A STUDIES. Am. J. Hematol. 2023; 98, E104.
- [72] Staber JM, Lissitchkov T, Konkle BA i wsp. Efanesoctocog Alfa Half-Life and Clearance Are Independent of von Willebrand Factor in Severe Hemophilia A: A Post Hoc Analysis from Phase 1/2a Studies. Blood 2021; 138: 1035.
- [73] Lissitchkov T, Rudin D, Fruebis J i wsp. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of repeat dosing with BIVV001 in patients with severe hemophilia A: Results of an interim analysis from a phase 1 study. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2019; 3: 271.
- [74] Katragadda S, Denney WS, Willemze i wsp. Population pharmacokinetic (PK) analysis of bivv001 (rFVIIIIFc-VWF-xten), a new class of factor VIII (FVIII) replacement. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2020; 4: 473-474.

Brak wyodrębnienia wyników dla efanezoktokogu alfa

- [75] Chowdary P, Khoo L, Wang M i wsp. Prospective, Observational Study of the Clinical Characteristics of Adults and Adolescents with Severe Hemophilia A. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2023; 7 Supplement 2 Article Number: 101141.

Modele farmakokinetyczne dotyczące tylko dorosłych

- [76] Xia B, Katragadda S, Teutonico D, Macha i wsp. A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for adults to characterize BIVV001 activity, a new class of factor VIII (FVIII) with high sustained factor activity. Blood 2020; 136:18-19.
- [77] Xia B, Katragadda S, Teutonico D i wsp. A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to characterize BIVV001 activity, a new class of factor VIII (FVIII) with high sustained factor activity. Haemophilia 2021; 27: 38.

Ocena oznaczania aktywności czynnika VIII podczas terapii efanezoktokogiem alfa różnymi metodami

- [78] Pipe S, Sadeghi-Khomami A, Konkle BA i wsp. A global comparative field study to evaluate the factor VIII activity of efanesoctocog alfa by one-stage clotting and chromogenic substrate assays at clinical haemostasis laboratories. Haemophilia. 2024 Jan;30(1):214-223.

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [79] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (grudzień 2024).
- [80] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (grudzień 2024).
- [81] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [82] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (marzec 2025)
- [83] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [84] Analiza Problemu Decyzyjnego dla efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®]) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [85] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-and-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf
- [86] Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane. Acta haematologica polonica 2016; 47: 86–114.
- [87] Dargaud Y, Leuci A, Reyes Ruiz A, Lacroix-Desmazes S. Efanesoctocog alfa: the renaissance of Factor VIII replacement therapy. Haematologica. 2024;109(8):2436–2444.
- [88] Gajewski K. Hemofilia - przyczyny, objawy, leczenie <https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170465,hemofilia>
- [89] Coffin D, Gouider E, Konkle B i wsp. The World Federation of Hemophilia World Bleeding Disorders Registry: insights from the first 10,000 patients. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Nov 20;7(8):102264.
- [90] Zawilska K, Windyga J, Łętowska M i wsp. Pomoc doraźna w nagłych zagrożeniach zdrowotnych wynikających z zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych na hemofilię, Na Ratunek 2017; 1, 27 – 35.

- [91] Krumb E, Hermans C. Living with a "hemophilia-free mind" - The new ambition of hemophilia care? *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5(5): e12567.
- [92] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>, lipiec 2024.
- [93] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A i wsp. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26(S6): 1-158. Polskie tłumaczenie: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf>
- [94] Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2023 roku <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [95] Uchwała Rady NFZ za II kwartał 2024 roku <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
- [96] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/108/AWA/108_AWA_OT.4231.36.2021_Adynovi_20210923.pdf
- [97] Ankiety dotyczące epidemiologii i sposobów leczenia pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w Polsce, wypełnione przez ekspertów klinicznych [dołączone do bibliografii w APD Altuvoc]
- [98] <https://zzpprzyrmz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzyrmz/demand/notice/public/119883/details>
- [99] <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8699.html>
- [100] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [101] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [102] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [103] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [104] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [105] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [106] Analiza weryfikacyjna „Wniosek o objęcie refundacją leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD -10: D66, D67)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/132/AWA/132_AWA_OT.423.1.40.2023_Hemlibra_23.11.2023_BIP_REOPTR.pdf
- [107] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358: j4008.
- [108] Proponowany zmodyfikowany program lekowy B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)”.
- [109] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> (marzec 2025).
- [110] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (marzec 2025)
- [111] Łaguna P, Młynarski W, Urasiński T i wsp. POSTĘPOWANIE U DZIECI I MŁODZIEŻY Z HEMOFILIĄ A LUB B: REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ. *Przegląd pediatryczny* 2022, 51(1): 41-54.

- [112] Kaczmarek R. Terapia genowa hemofilii – czy wkrótce będzie możliwe wyleczenie? Postępy Biochemii 2018; 64 (4): 318-322.
- [113] ChPL Hemlibra https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf
- [114] ChPL Advate https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/advate-epar-product-information_pl.pdf
- [115] Odnoczko E. Laboratoryjne aspekty rozpoznawania nabytej hemofilii A. Journal of Transfusion Medicine 2022,15(1): 43–48.
- [116] Odnoczko E. Mimetyki aktywnego czynnika VIII (FVIIIa) i ich wpływ na testy laboratoryjne hemostazy. Journal of Transfusion Medicine 2023, 16(4): 269–277.
- [117] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/108/AWA/108_AWA_OT.4231.36.2021_Adynovi_20210923.pdf
- [118] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/184/RPT/184_RPT_OT.4220.5.2021_FVIII_EHL_14.06.2023_BIP_REOPTR.pdf

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne dotyczące dawkowania efanezoktokogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia i w przypadku zabiegów chirurgicznych [48].	40
Tabela 2. Wybór komparatorów dla efanezoktokogu alfa we wnioskowanym wskazaniu.	42
Tabela 3. Sposób refundacji komparatorów dla efanezoktokogu alfa na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na marzec 2025) [109].	43
Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych z hemofilią A.	47
Tabela 5. Podsumowanie metodyki badania o akronimie XTEND-Kids [1]-[8].	51
Tabela 6. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – wytworzenie inhibitora czynnika VIII [1], [5], [7], [8].	54
Tabela 7. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – roczny wskaźnik leczonych epizodów krwawienia (ABR) w populacji FAS[1], [5], [6], [7], [8].	55
Tabela 8. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – roczny wskaźnik leczonych epizodów krwawienia (ABR) w populacji uwzględnionej w analizie wrażliwości* [1], [3], [7], [8].	57
Tabela 9. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek krwawień wyleczonych jedną dawką efanezoktokogu alfa oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie – populacja FAS [1], [7], [8].	58
Tabela 10. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek krwawień wyleczonych jedną dawką efanezoktokogu alfa oraz odpowiedź hemostatyczna na leczenie – populacja uwzględniona w analizie wrażliwości [1], [3], [6], [7], [8]*.	59
Tabela 11. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – roczne zużycie efanezoktokogu alfa w populacji FAS [1], [8].	60
Tabela 12. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – występowanie zmian chorobowych w stawach [1].	61
Tabela 13. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – średnia (SD) zmiana wartości punktowej uzyskiwanej w kwestionariuszu Haemo-QoL [1].	62
Tabela 14. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – pacjenci, którzy uzyskali określony poziom aktywności czynnika VIII po 52 tygodniach [8].	62
Tabela 15. Średni czas do osiągnięcia poziomu aktywności czynnika VIII w stanie stacjonarnym (tydzień 26) u pacjentów w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A – populacja uwzględniona w analizie farmakokinetyki [1].	65
Tabela 16. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – parametry farmakokinetyczne, populacja uwzględniona w analizie farmakokinetyki [1], [4], [5], [6].	66
Tabela 17. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – średnia aktywność czynnika VIII po pierwszej dawce w podgrupach farmakokinetycznych badania XTEND-Kids w jedностopniowym teście krzepnięcia z czasem częściowej tromoplastyny po aktywacji [6].	67
Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa, populacja FAS [1], [5], [7], [8].	67

Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, odnotowane u ≥5% pacjentów; populacja FAS [1], [7], [8].	68
Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku < 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - działania niepożądane związane ze stosowaniem efanezoktokogu alfa, populacja FAS [1].	69
Tabela 21. Podsumowanie metodyki badania o akronimie XTEND-1 [9].	71
Tabela 22. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - roczny wskaźnik krwawień (ABR) w grupie A [9], [13], [15], [22], [24], [25], [26].	75
Tabela 23. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - wartości ABR w grupie A przed udziałem w badaniu i po wdrożeniu profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa [9], [18], [24], [25], [26].	76
Tabela 24. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - wartości ABR w grupie A przed udziałem w badaniu i po wdrożeniu profilaktyki z wykorzystaniem efanezoktokogu alfa, w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na rodzaj stosowanego wcześniej leczenia tj. czynników VIII o standardowym (SHL) lub wydłużonym (EHL) okresie półtrwania [18].	78
Tabela 25. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - roczny wskaźnik krwawień (ABR) w grupie B [9], [13], [14], [15], [25], [26].	80
Tabela 26. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - pacjenci pogrupowani w zależności od liczby odnotowanych krwawień [15].	81
Tabela 27. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – rodzaj leczonych epizodów krwawienia [15].	82
Tabela 28. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – leczenie epizodów krwawienia [15].	83
Tabela 29. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – liczba dawek i całkowita dawka efanezoktokogu alfa a także odpowiedź na leczenie epizodów krwawienia [13], [14], [15], [25], [26].	83
Tabela 30. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - odpowiedź na efanezoktokog alfa w ocenie lekarza [15], [25], [26].	84
Tabela 31. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie - odpowiedź na przedoperacyjne podanie efanezoktokogu alfa [9].	85
Tabela 32. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – ocena funkcji stawów zgodnie z HJHS [9], [11], [21], [24], [25], [26].	86
Tabela 33. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie –występowanie krwawień do stawów docelowych [9], [25], [26].	86
Tabela 34. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – jakość życia - wyniki uzyskiwane w kwestionariuszu Haem-A-QoL-PH (domena dotycząca zdrowia fizycznego) [9], [23], [24], [25], [26].	87
Tabela 35. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – nasilenie bólu - wyniki uzyskiwane w kwestionariuszu PROMIS [9], [12], [24].	88
Tabela 36. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – parametry farmakokinetyczne [9].	90
Tabela 37. Ocena satysfakcji leczenia efanezoktokogiem alfa przeprowadzona przez pacjentów z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie [10], [16].	94
Tabela 38. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – charakterystyka ogólna zdarzeń niepożądanych [9], [25], [26].	95

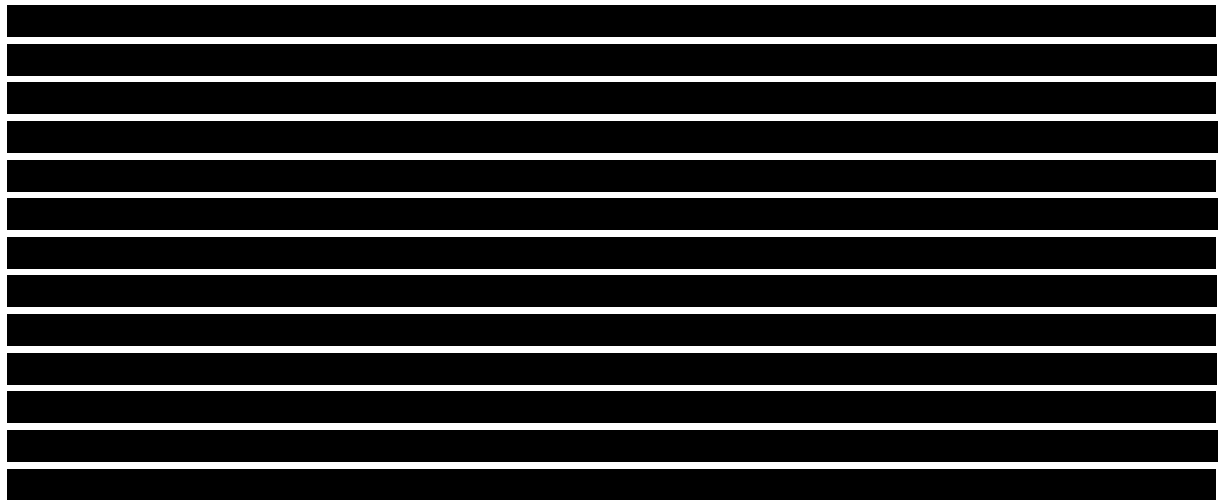
Tabela 39. Bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką hemofilią A, stosujących wcześniej inne terapie – najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (u $>5\%$ pacjentów) [9], [25], [26].	96
Tabela 40. Metodyka przeglądu systematycznego Álvarez Román 2024 [34]-[35].	97
Tabela 41. Charakterystyka badań włączonych do porównania w opracowaniu Álvarez Román 2024 [34], [35].	99
Tabela 42. Wstępna selekcja pacjentów badania XTEND-1 o porównywalnej charakterystyce wyjściowej do badań emicizumabu [34].	100
Tabela 43. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej między ramieniem A z badania XTEND-1 a grupą D z badania HAVEN 3 [34].	101
Tabela 44. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej między ramieniem B XTEND-1 a grupą A HAVEN 3 [34].	101
Tabela 45. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej między ramieniem B XTEND-1 a grupą B HAVEN 3 [34].	102
Tabela 46. Dopasowanie charakterystyk wyjściowych między ramionami zagregowanymi XTEND-1 i Q1W oraz Q2W HAVEN 3 [34].	102
Tabela 47. Kluczowe punkty końcowe w badaniach klinicznych obejmujących młodzież/dorosłych pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów, leczonych przed włączeniem do badania w schemacie profilaktycznym [34].	105
Tabela 48. Kluczowe punkty końcowe w badaniach klinicznych obejmujących młodzież/dorosłych pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów, leczonych przed włączeniem do badania w schemacie na żądanie [34].	105
Tabela 49. Kluczowe punkty końcowe w badaniach klinicznych obejmujących młodzież/dorosłych pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów, leczonych przed włączeniem do badania w schemacie profilaktycznym lub na żądanie [34].	105
Tabela 50. Podsumowanie wyników porównania pośredniego z dopasowaniem populacji efanezoktokogu alfa z emicizumabem na podstawie badania HAVEN 3, w populacji pacjentów >12 roku życia z hemofilią A [34]. Kolorem ciemnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść efanezoktokogu alfa, a kolorem jasnozielonym – trend na korzyść efanezoktokogu alfa.	109
	
Tabela 58. Metodyka przeglądu systematycznego Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33].	122
Tabela 59. Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego z efanezoktokogiem alfa w opracowaniu Klamroth i wsp. 2024 [31].	125
Tabela 60. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy zagregowanymi ramionami badania XTEND-1 (efanezoktokog alfa) i ramionami A i B badania LEOPOLD I (oktokog alfa) [31].	129
Tabela 61. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy ramieniem B badania XTEND-1 (efanezoktokog alfa) i ramieniem B badania LEOPOLD II (oktokog alfa) [31].	129
Tabela 62. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy ramieniem B badania XTEND-1 (efanezoktokog alfa) i ramieniem C badania LEOPOLD II (oktokog alfa) [31].	130
Tabela 63. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy ramieniem B XTEND-1 (zagregowane ramiona A i B) i schematem profilaktycznym z badania Valentino 2012 (oktokog alfa, produkt Advate [®]) [31].	130

Tabela 64. Dopasowanie charakterystyki wyjściowej pomiędzy ramieniem B XTEND-1 (efanezoktokog alfa) i schematem profilaktycznym dostosowanym do farmakokinetyki z badania Valentino 2012 (oktokog alfa, produkt Advate [®]) [31].....	131
Tabela 65. Porównanie między definicjami punktów końcowych związanych z występowaniem krwawień z poszczególnych badań [31].....	132
Tabela 66. Kluczowe punkty końcowe oceniane we włączonych dla efanezoktokogu alfa i oktokogu alfa badaniach klinicznych dotyczących młodzieży/dorosłych z hemofilią A bez inhibitorów, stosujących przed udziałem w badaniu leczenie w schemacie profilaktycznym lub na żądanie [31].	133
Tabela 67. Kluczowe punkty końcowe oceniane we włączonych dla efanezoktokogu alfa i oktokogu alfa badaniach dotyczących młodzieży/dorosłych z hemofilią A bez inhibitorów, stosujących przed udziałem w badaniu leczenie w schemacie na żądanie [31].	133
Tabela 68. Podsumowanie wyników porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) dla efanezoktokogu alfa i komparatorów - oktokogu alfa (czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania) [31].....	134
Tabela 69. Podsumowanie wyników porównania między stosowaniem efanezoktokogu alfa a ogólnymi wynikami leczenia z zastosowaniem terapii SHL [31].	135
Tabela 70. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Altuvoc [®] (efanezoktokog alfa) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A.	175
Tabela 71. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Altuvoc [®] (efanezoktokog alfa) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2025 roku).	176
Tabela 72. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego dla zastosowania produktu leczniczego Altuvoc [®] (efanezoktokog alfa) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2025 roku).	177
Tabela 73. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	182
Tabela 74. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania efanezoktokogu alfa w leczeniu chorych z ciężką hemofilią A	183
Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania XTEND-Kids [1]-[8].	191
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania XTEND-1 [9]-[26], na podstawie referencji [9] i [15].	193
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28].	194
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjenta opisanego przez Mistretta i wsp. 2024 [29].	194
Tabela 79. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu efanezoktokogu alfa w leczeniu ciężkiej hemofilii A.	196
Tabela 80. Średnia geometryczna (współczynnik zmienności procentowej; pierwszy wiersz) i średnia arytmetyczna (SD; drugi wiersz) dla parametrów farmakokinetycznych dla sekwencyjnych pojedynczych dawek oktokogu alfa (50 j.m./kg), rurioktokogu alfa pegol (50 j.m./kg) i efanezoktokogu alfa (50 j.m./kg), w populacji dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A [27].	196
Tabela 81. Porównanie parametrów farmakokinetycznych dla pojedynczych dawek oktokogu alfa (50 j.m./kg), rurioktokogu alfa pegol (50 j.m./kg) i efanezoktokogu alfa (50 j.m./kg), w populacji dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A [27].	197
Tabela 82. Aktywność czynnika VIII w poszczególnych punktach czasowych przed i po podaniu efanezoktokogu alfa pacjentowi z ciężką hemofilią A [29].	200
Tabela 83. Działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Altuvoc [®] (efanezoktokog alfa) w badaniach klinicznych [48].....	201
Tabela 84. Ważne zidentyfikowane i ważnych potencjalne zagrożenia podczas stosowania efanezoktokogu alfa [50].....	206
Tabela 85. Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 3\%$ u pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa [51].	210
Tabela 86. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania efanezoktokogu alfa w leczeniu dzieci lub dzieci i dorosłych z hemofilią A.	211
Tabela 87. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. .	228
Tabela 88. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.....	229

Tabela 89. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....	230
Tabela 90. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	232
Tabela 91. Klasyfikacja doniesień naukowych*.....	233
Tabela 92. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [81].	234
Tabela 93. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[107].....	234
Tabela 94. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	237
Tabela 95. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE	237
Tabela 96. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	238

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A.....	179
---	-----

Spis rysunków

Rysunek 1. Poprawa w różnych aspektach codziennego życia i funkcjonowania, raportowana w czasie terapii profilaktycznej efanezoktokogiem alfa oceniona przez rodziców/opiekunów dzieci z ciężką hemofilią A leczonych w badaniu XTEND-Kids [2]. .	64
Rysunek 2. Poprawa w różnych aspektach codziennego życia i funkcjonowania opiekunów dzieci z hemofilią A raportowana w czasie terapii profilaktycznej efanezoktokogiem alfa w badaniu XTEND-Kids [2].....	65
Rysunek 3. Średnia tygodniowa liczba iniekcji i średnie tygodniowe zużycie czynnika VIII stosowanego w ramach profilaktyki u pacjentów w wieku >12 lat z ciężką hemofilią przed badaniem XTEND-1, w porównaniu z wartościami podczas stosowania efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki w badaniu XTEND-1 [18].	79
Rysunek 4. Aktywność czynnika VIII w czasie po zastosowaniu efanezoktokogu alfa [9].	90
Rysunek 5. Skorygowane porównanie ABR między efanezoktokogiem alfa i emicizumabem raz w tygodniu u pacjentów stosujących przed udziałem w badaniu leczenie w schemacie profilaktycznym (HAVEN 3, grupa D) [34]. ABR – roczny wskaźnik krwawień, IRR – współczynnik częstości występowania.	106
Rysunek 6. Meta-analiza dla ABR dla porównania pomiędzy efanezoktokogiem alfa i emicizumabem raz w tygodniu (HAVEN 3, grupy A i D) (w meta-analizie uwzględniono zarówno pacjentów wcześniej leczonych na żądanie jak i profilaktycznie) [34]. ABR – roczny wskaźnik krwawień, IRR – współczynnik częstości występowania.....	107
Rysunek 7. Skorygowane porównanie pośrednie ABR pomiędzy efanezoktokogiem alfa i emicizumabem raz na dwa tygodnie, po uprzednim leczeniu na żądanie (HAVEN, grupa B) [34]. ABR – roczny wskaźnik krwawień, IRR – współczynnik częstości występowania.	108
Rysunek 8. Skorygowane porównanie HJHS pomiędzy efanezoktokogiem alfa i emicizumabem raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie (HAVEN 3, zagregowane grupy A, B i D) [34]. MD – średnia różnica.	109
Rysunek 9. Ogólne podsumowanie metaanalizy średnich różnic dla efanezoktokogu alfa w porównaniu z czynnikami VIII o standardowym (SHL) i wydłużonym (EHL) okresie półtrwania [30]. MD – średnia różnica.	135
Rysunek 10. Średnia (SD) skorygowana względem wartości wyjściowej aktywność czynnika VIII w osoczu w zależności od czasu od podania dawki leku. *Jednostki j.m./dl są równoważne procentowej aktywności czynnika VIII. †Średnia skorygowana względem wartości wyjściowej aktywność czynnika VIII dla efanezoktokogu alfa była poniżej dolnej granicy oznaczalności 14 dni po podaniu dawki. Dolna granica oznaczalności dla oktokogu alfa wynosiła 0,5 j.m./dl, dla rurioktokogu alfa wynosiła 0,6 j.m./dl, a dla efanezoktokogu alfa wynosiła 1 j.m./dl. t1/2 - okres półtrwania; h – godziny; IU – jednostki międzynarodowe (j.m.) [26].	198

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Altuvoc® (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [79] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [82]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [REDACTED] ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.12.2024 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology*

Assessment Database oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvect®) stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do wskazania czy wieku pacjentów – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 70. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Altuvect® (efanezoktokog alfa) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Z uwagi na niewielką liczbę wyników w poszczególnych bazach danych dla słów kluczowych dotyczących analizowanej interwencji, nie zastosowano słów kluczowych specyficznych dla problem zdrowotnego - pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – efanezoktokog alfa (produkt leczniczy Altuvect®)	<i>efanesoctocog alfa OR efanesoctocog OR Altuvect OR Altuviio OR Efanesoctocogum OR BIVV001 OR (Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein)</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) - emicizumab	<i>Z uwagi na niewielką liczbę wyników w poszczególnych bazach danych dla słów kluczowych dotyczących analizowanej interwencji, nie zastosowano słów kluczowych specyficznych dla komparatorów - pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
Interwencja opcjonalna (komparator) – oktokog alfa	
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Zastosowane filtry	PubMed = brak; Embase = <i>Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim;</i> Cochrane Library = <i>Word variations have been searched</i>

Słowa kluczowe	
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 71. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2025 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana				
#1	(efanesoctocog alfa) OR efanesoctocog OR Altuvoc OR Altuviio ^{1, 2, 3}	27	75	4
#2	Efanesoctocogum OR BIVV001 OR (Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein) ^{1, 2, 3}	7	28	1
#3	#1 OR #2	32	91	5
#4	#3*	-	54	-
#5	#4^	31	52	-

*Zastosowane filtry w bazie: PubMed = brak; Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Cochrane Library = Word variations have been searched.

^język: English, Polish.

Podsumowanie: Zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne uwzględniające porównanie pośrednie efanezoktokogu alfa z komparatorami w populacji mieszanej pacjentów pediatrycznych i dorosłych z hemofilią A (Álvarez Román i wsp. 2024 [34]-[35] oraz Klamroth i wsp. 2024 [31]-[32]/Tosetto i wsp. 2023 [33]), **które z uwagi na datę publikacji uznano za aktualne**, a także badania pierwotne dla wnioskowanej interwencji, w tym kluczowe badania rejestracyjne: XTEND-Kids [1]-[8] oraz XTEND-1 [9]-[26].

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż Medline, Embase i Cochrane) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®]) stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: European Hematology Association (EHA), American Society of Hematology (ASH), World Federation of Hemophilia (WFH) oraz European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 72. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego dla zastosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2025 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>efanesoctocog</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>efanesoctocog</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>efanesoctocog</i>	4
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>efanesoctocog</i>	3
Health Canada (HC)	#1	<i>efanesoctocog</i>	1
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>efanesoctocog</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>efanesoctocog</i>	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>efanesoctocog</i>	4
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>efanesoctocog</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>efanesoctocog</i>	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>efanesoctocog</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>efanesoctocog</i>	92
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>efanesoctocog</i>	0
	#2	<i>efanezoktokog</i>	0
	#3	<i>Altuvoc</i>	0
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>efanesoctocog</i>	20
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>efanesoctocog</i>	12
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>Efanesoctocog OR BIVV001</i>	3
European Hematology Association, https://ehaweb.org/	#1	<i>efanesoctocog</i>	1
American Society of Hematology, https://www.hematology.org/	#1	<i>efanesoctocog</i>	2
World Federation of Hemophilia (https://wfh.org/)	#1	<i>efanesoctocog</i>	1
European Association for Haemophilia and Allied Disorders (https://www.eahad.org/)	#1	<i>efanesoctocog</i>	0

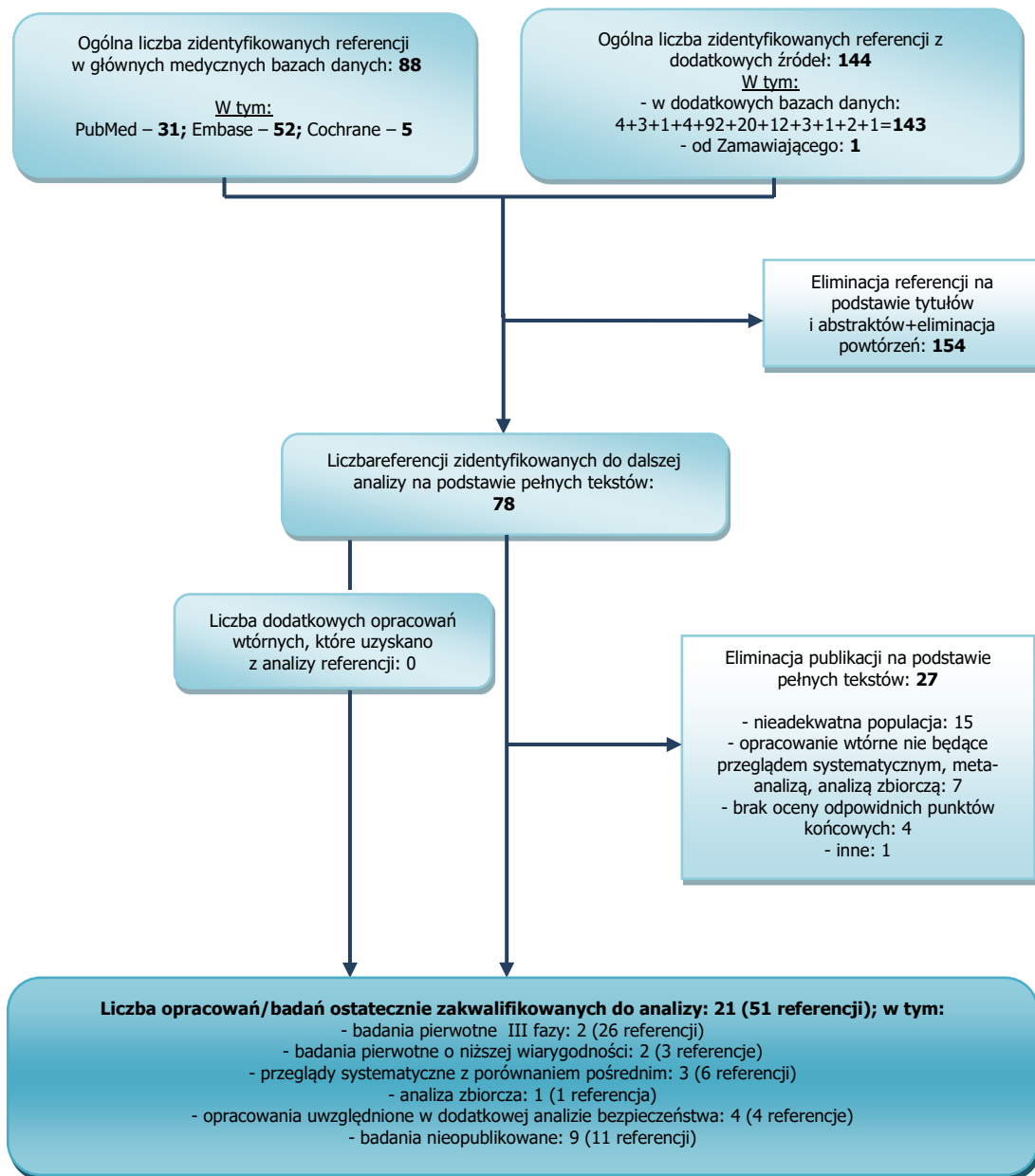
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej efanezoktokogu alfa

w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych, w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla efanezoktokogu alfa



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 2 rejestracyjne, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badania kliniczne fazy III przeprowadzone w populacji wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A:
 - badania XTEND-Kids, do którego kwalifikowano dzieci do 12 roku życia (łącznie 74 pacjentów) [1]-[8],
 - badania XTEND-1, do którego kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 12 lat (łącznie 158 pacjentów, w tym 25 nastolatków w wieku 12-17 lat) [9]-[26];

- 2 przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim efanezoktokogu alfa względem komparatorów w populacji pacjentów od 12 roku życia z ciężką hemofilią A:
 - emicizumabem – Álvarez Román i wsp. 2024 [34]-[35];
 - czynnikami VIII o standardowym i przedłużonym okresie półtrwania (w tym oktokogiem alfa) – Klamroth i wsp. 2024 [31]-[32]/ Toso i wsp. 2023 [33];
- 2 badania pierwotne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania efanezoktokogu alfa w terapii pacjentów z ciężką hemofilią A:
 - Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28] - I fazy, jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte, prospektywne, z porównaniem farmakokinetyki trzech preparatów czynnika VIII: oktokogu alfa, rurioktokogu alfa i efanezoktokogu alfa, w populacji dorosłych mężczyzn z ciężką hemofilią wcześniej;
 - Mistretta i wsp. 2024 [29] - opis pojedynczego przypadku 19-miesięcznego pacjenta z ciężką hemofilią A, leczonego efanezoktokogiem alfa w ramach profilaktyki krwawień, po uprzednim leczeniu oktokogiem alfa i rurioktokogiem alfa pegol;
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) [48], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. *European Public Assessment Report*; EPAR) opracowanego przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) dla produktu leczniczego Altuvoc[®] [49], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*; RMP) dla produktu leczniczego Altuvoc[®] [50], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA), zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) [51];
- 1 opracowanie wtórne: analizę zbiorczą Bhagunde i wsp. 2022 [36], dotyczącą modelu farmakokinetyki populacyjnej dla efanezoktokogu alfa;

- 9 badań nieopublikowanych: NCT04398628 (ATHN Transcends) [37]-[38], NCT06716814 (LIBERTY) [39], NCT06579144 [40], NCT06716814 (PROTECT-ALT) [41], NCT05911763 [42], NCT05817812 (FREEDOM) [43], NCT04644575, 2020-002215-22 (XTEND-ed) [44]-[45], NCT06530030 (ACTIVIIITY) [46], NCT06752850 [47].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 73. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieodpowiedni typ publikacji - opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym/meta-analizą, analizą zbiorczą	[52], [53], [54], [55], [56], [57], [58]
Nieodpowiednia populacja – pacjenci z chorobą von Willebranda	[59]
Brak oceny odpowiednich punktów końcowych	[60], [61]
Porównanie z nieodpowiednim komparatorem - z simoktokogiem, który w ogóle nie jest w Polsce refundowany w populacji pediatrycznej	[62]
Nieodpowiednia populacja - tylko pacjenci dorośli i nieodpowiednie dawkowanie (25IU na kg mc lub 65 IU na kg mc) – badanie EXTEN-A	[63], [64], [65], [66], [67]
Nieodpowiednia populacja – tylko dorośli	[68], [69], [70], [71], [72], [73], [74]
Brak wyodrębnienia wyników dla efanezoktokogu alfa	[75]
Modele farmakokinetyczne dotyczące tylko dorosłych	[76], [77]
Nieodpowiednie punkty końcowe – porównanie oznaczania aktywności czynnika VIII podczas terapii efanezoktokogiem alfa różnymi metodami	[78]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) oraz komparatorów zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [84].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 74. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania efanezoktokogu alfa w leczeniu chorych z ciężką hemofilią A.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie XTEND-Kids [1]-[8]	Badanie eksperymentalne, III fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, typu IID[^]. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych. Czas trwania badania: od 19.02.2021 do 18.01.2023 (na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych) [7]. Sponsor: Sanofi oraz Sobi. Ocena w skali NICE: 7 punktów.	Pacjenci pediatryczni w wieku <12 lat z rozpoznaną ciężką hemofilią A (<1 j.m./dl [1%] aktywności czynnika VIII lub udokumentowanym genotypem warunkującym występowanie ciężkiej hemofilii A), uprzednio leczeni, N=74. Schemat leczenia: - dawka profilaktyczna: raz w tygodniu dożylnie 50 j.m./kg m.c. efanezoktokogu alfa przez 52 tygodnie; - w przypadku epizodów krwawienia efanezoktokog alfa jednorazowo dożylnie w dawce 50 j.m./kg m.c.; w przypadku braku efektu (na podstawie opinii opiekuna po konsultacji z badaczem): co 2-3 dni dożylnie 30/50 j.m./kg m.c.; następnie powrót do dawki profilaktycznej po 72 godzinach od zatrzymania epizodu krwawienia dawką 50 j.m./kg m.c. lub niezwłocznie po osiągnięciu efektywnego leczenia dawką 30 j.m./kg m.c.;	Dwóch pacjentów nie ukończyło badania: - 1 pacjent uzyskał na początku badania pozytywny wynik testu na obecność inhibitora (wynik pozytywny również po 3 dawkach); - 1 pacjent przerwał badanie z powodu skrajnego lęku przed procedurą pobrania krwi (po 44 dawkach). Analizy danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>Full analysis set</i>), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa.	Główny punkt końcowy: - wytworzenie <u>inhibitora (przeciwciała neutralizującego przeciwko czynnikowi VIII)</u> Pozostałe punkty końcowe: - roczny wskaźnik epizodów krwawień; - roczny wskaźnik krwawień w zależności od typu i lokalizacji; - liczba iniekcji i dawka efanezoktokogu alfa niezbędne do opanowania epizodu krwawienia; - odsetek epizodów krwawień wyleczonych po zastosowaniu jednej iniekcji leku; - ocena odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych epizodów krwawienia, - % uczestników, którzy uzyskali aktywność czynnika VIII na określonym poziomie w 7 dni po podaniu leku; - roczny wskaźnik zużycia efanezoktokogu alfa; - schemat postępowania przedoperacyjnego; - występowanie zmian chorobowych w stawach;	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: < 12 lat w momencie podpisania świadomej zgody na udział w badaniu, - pacjenci z ciężką postacią hemofilii A, definiowaną jako < 1j.m./dl (<1%) aktywności czynnika VIII; pacjenci uprzednio poddawani terapii w przebiegu hemofilii A (profilaktycznej lub na żądanie) z zastosowaniem dowolnego rekombinowanego i/lub osoczo pochodnego czynnika VIII lub krioprecypitatu przez ≥ 150 dni ekspozycji w grupie wiekowej pacjentów 6-11 lat i > 50 dni ekspozycji w grupie pacjentów < 6 lat; - w przypadku podgrupy pacjentów poddawanej ocenie farmakokinetyki (PK) – dostępność danych farmakokinetycznych dotyczących stosowanego przed udziałem w badaniu produktu czynnika VIII (okres półtrwania [$t_{1/2}$] oraz odzysk przyrostowy [IR]) lub alternatywnie historyczne oceny farmakokinetyczne umożliwiające obliczenie $t_{1/2}$ oraz IR; - liczba płytek krwi ≥ 100 000/μL podczas badania przesiewowego; - pacjenci z rozpoznany (uprzednio lub podczas badania przesiewowego) zakażeniem ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) – liczba limfocytów CD4 > 200 komórek/mm³, wiremia <400 kopii/mL; - gotowość i zdolność opiekuna do ukończenia szkolenia z zakresu użytkowania

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		- nasycająca dawka przedoperacyjna u pacjentów poddawanych w trakcie badania poważnym zabiegom chirurgicznym: jednorazowo dożylnie 50 j.m./kg m.c. efanezoktokogu alfa; dodatkowo w razie potrzeby możliwe podawanie efanezoktokogu alfa dożylnie w dawce 30/50 j.m./kg m.c. co 2-3 dni.		- ustąpienie krwawień do stawów docelowych; - ocena jakości życia, - farmakokinetyka; - bezpieczeństwo stosowania oraz preferencje odnośnie leczenia.	elektronicznego dziennika pacjenta (epod), oraz do stosowania epod przez cały okres badania; - masa ciała: ≥ 10 kg; - płeć: męska; - świadoma zgoda na udział w badaniu: zdolność pacjenta lub przedstawiciela prawnego (np. rodzica lub opiekuna prawnego) do zrozumienia celu badania i ryzyka wynikającego z udziału w badaniu, dostarczenie podpisanej i opatrzonej datą świadomej zgody lub zgody (w stosownych przypadkach) oraz upoważnienia do korzystania z chronionych informacji zdrowotnych zgodnie z krajowymi i lokalnymi regulacjami prawnymi. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stan zdrowia: poważne, aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze (inne niż przewlekłe zapalenie wątroby lub HIV) występujące w przebiegu 30 dni od badania przesiewowego; - inne rozpoznane zaburzenia krzepnięcia poza hemofilią A; - nadwrażliwość lub anafilaksja w przeszłości związana z zastosowaniem jakiegokolwiek produktu czynnika VIII; - pozytywny wynik testu na obecność inhibitora czynnika VIII w przeszłości definiowany jako $\geq 0,6$ BU/mL lub dowolna wartość równa lub wyższa niższemu punktowi odcięcia czułości dla laboratoriów z punktami odcięcia dla inhibitorów pomiędzy 0,7 a 1,0 BU/mL, lub występowanie klinicznych objawów lub symptomów obniżonej odpowiedzi na podawany czynnik VIII (występowanie inhibitorów w wywiadzie rodzinnym nie stanowi kryterium wykluczenia pacjenta);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					- pozytywny wynik testu na obecność inhibitora podczas badania przesiewowego definiowany jako $\geq 0,6$ BU/mL; - czynna choroba nerek podczas badania przesiewowego (rozpoznana na podstawie oceny badacza i dokumentacji medycznej); - czynna choroba wątroby podczas badania przesiewowego (rozpoznana na podstawie oceny badacza i dokumentacji medycznej), - wcześniejsza rekrutacja w tym badaniu – pacjenci, którzy nie przeszli badania przesiewowego mogli zostać poddani ponownemu badaniu przesiewowemu maksymalnie dwa razy; - terapia z wykorzystaniem badanego produktu w przebiegu 30 dni lub 5,5 okresów półtrwania przed badaniem przesiewowym (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy). W przypadku badanych produktów o działaniu farmakodynamicznym dłuższym niż okres półtrwania, powrót maksymalnego efektu farmakodynamicznego do wartości wyjściowej przed badaniem przesiewowym, - inne kryteria wyłączenia: poważny zabieg chirurgiczny* w przebiegu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym; - krajowe regulacje prawne uniemożliwiające pacjentowi udział w badaniu; - pacjent nieodpowiedni do udziału w badaniu w ocenie badacza (niezależnie od przyczyny); - pacjenci będący pracownikami ośrodka badań klinicznych, bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania lub będący najbliższymi członkami rodziny takich osób; - wrażliwość na którąkolwiek z wdrażanych interwencji lub ich składniki, lub alergia na lek, lub inna alergia stanowiąca w opinii badacza przeciwwskazanie do udziału w badaniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie XTEND-1 [9]-[26]	Batanie eksperymentalne, III fazy, wielośrodkowe (48 ośrodków, 19 krajów), otwarte, typu IIC[^]. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru badań klinicznych. Czas trwania badania: od 19.11.2019 do 03.02.2022 (na podstawie opisu z rejestru badań klinicznych) [25] Sponsor: Beavertail Therapeutics Inc. (a Sanofi Company) Ocena skali NOS: średnia.	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z aktywnością czynnika VIII < 1 j.m./dL ($< 1\%$) lub udokumentowanym genotypem zidentyfikowanym jako warunkujący występowanie ciężkiej hemofilii A, uprzednio poddawani ekspozycji na rekombinowany lub osoczopochodny czynnik VIII lub krioprecypitat przez ≥ 150 dni, N = 159. Do grupy A (N=133) włączono pacjentów leczonych przed badaniem w ramach schematu profilaktycznego. Grupę B (N=26) stanowili pacjenci otrzymujący przed włączeniem do badania epizodyczne leczenie (na żądanie). Schemat leczenia: - grupa A: rutynowa dawka profilaktyczna raz w tygodniu dożylnie 50 j.m./kg m.c. efanezoktokogu alfa przez 52 tygodnie; - grupa B: epizodycznie dawka na żądanie dożylnie 50 j.m./kg m.c. efanezoktokogu alfa przez 26 tygodni, następnie rutynowa dawka profilaktyczna raz w tygodniu dożylnie 50 j.m./kg m.c. przez 26 tygodni; W przypadku epizodów krwawienia: jednorazowo dożylnie dawka 50 j.m./kg	Ze 159 pacjentów włączonych do udziału w badaniu, 149 (94%) ukończyło badanie. 10 pacjentów (6%) przedwcześnie przerwało udział w badaniu: - 3 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu; - 3 pacjentów przyjmowało jednocześnie inne leki niedozwolone w przebiegu badania; - u 1 pacjenta nastąpiło naruszenie protokołu; - u 1 pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane; - 1 pacjent z grupy B zmarł podczas okresu leczenia w schemacie profilaktycznym; - 1 pacjent zrezygnował z innego powodu. Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>Full analysis set</i>), tj. pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego. Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. <i>Safety analysis</i>), pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	Główny punkt końcowy: - średnia wartość rocznego wskaźnika epizodów krwawień w grupie A. Pozostałe punkty końcowe: - kluczowy: porównanie wartości rocznego wskaźnika epizodów krwawień w grupie A i wartości wskaźnika podczas profilaktyki przed badaniem w podgrupie pacjentów, którzy uczestniczyli w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu wstępnym (242HA201/OBS16221), i u których dostępne były co najmniej 6-miesięczne dane dotyczące skuteczności zarówno z badania wstępnego, jak i XTEND-1; - % uczestników grupy A, którzy uzyskali aktywność czynnika VIII na określonym poziomie, - roczny wskaźnik epizodów krwawień w zależności od typu i lokalizacji; - porównanie wartości rocznego wskaźnika epizodów krwawień w grupie B podczas leczenia profilaktycznego, z wartościami tego wskaźnika podczas leczenia na żądanie, - wyniki leczenia epizodów krwawień; - postępowanie przedoperacyjne przed	Kryteria włączenia: - wiek: ≥ 12 lat w momencie podpisania świadomej zgody na udział w badaniu, - ciężka hemofilia A ($< 1\%$ aktywności czynnika VIII); - uprzednia terapia w przebiegu hemofilii A (profilaktyczna lub na żądanie) z zastosowaniem rekombinowanego i/lub osoczopochodnego czynnika VIII lub krioprecypitatu przez ≥ 150 dni ekspozycji; schemat leczenia profilaktycznego z użyciem wprowadzonego do obrotu produktu czynnika VIII lub terapia emicizumabem przez co najmniej 6 miesięcy w trakcie ostatnich 12 miesięcy (z uwzględnieniem okresów wypłukiwania) LUB schemat leczenia na żądanie z zastosowaniem wprowadzonego do obrotu produktu czynnika VIII z co najmniej 12 epizodami krwawień w wywiadzie w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub co najmniej 6 epizodami krwawień w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie; - w przypadku pacjentów leczonych w schemacie na żądanie zaakceptowanie zmiany schematu na profilaktyczny po okresie 26 tygodni; - liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ podczas fazy przesiewowej; - pacjenci z rozpoznany (uprzednio lub podczas fazy przesiewowej) zakażeniem ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) –limfocyty CD4 > 200 komórek/mm³, wiremia < 400 kopii/mL; - gotowość i zdolność uczestnika lub osoby zastępczej (opiekuna lub członka rodziny ≥ 18 roku życia) do ukończenia szkolenia z zakresu użytkowania elektronicznego dziennika pacjenta (epod), oraz do stosowania ePD przez cały okres badania;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		m.c.; przy braku efektu: co 2-3 dni dożylnie 30 lub 50 j.m./kg m.c. Pacjenci poddawani poważnemu zabiegowi chirurgicznemu podczas badania: nasycająca dawka przedoperacyjna jednorazowo dożylnie 50 j.m./kg m.c.; dodatkowo w razie potrzeby możliwe podawanie efanezoktokogu alfa dożylnie w dawce 30 lub 50 j.m./kg m.c. co 2-3 dni.	.	poważnymi zabiegami chirurgicznymi; - farmakokinetyka; - jakość życia (obejmująca stan fizyczny oraz natężenie bólu); - występowanie zmian chorobowych w stawach; - bezpieczeństwo stosowania; - wywiad dotyczący wrażeń z zastosowanego leczenia.	- płeć: męska lub żeńska (kobiety poza okresem ciąży i karmienia piersią; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagany negatywny wynik testu ciążowego przed pierwszą interwencją oraz stosowanie określonych metod antykoncepcji); - świadoma zgoda na udział w badaniu: zdolność pacjenta lub przedstawiciela prawnego (np. rodzica lub opiekuna prawnego) do zrozumienia celu badania i ryzyka wynikającego z udziału w badaniu, dostarczenie podpisanej i opatrzonej datą świadomej zgody lub zgody (w stosownych przypadkach) oraz upoważnienia do korzystania z chronionych informacji zdrowotnych zgodnie z krajowymi i lokalnymi regulacjami prawnymi. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - jakiegokolwiek istotne klinicznie schorzenie wątroby wykluczające z uczestnika w opinii badacza z udziału w badaniu; - poważne, aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze (inne niż przewlekłe zapalenie wątroby lub HIV) występujące w przebiegu 30 dni od badania przesiewowego; - inne rozpoznane zaburzenia krzepnięcia poza hemofilią A; - nadwrażliwość lub anafilaksja w przeszłości związana z zastosowaniem jakiegokolwiek produktu czynnika VIII; - pozytywny wynik testu na wykrycie inhibitora czynnika VIII w przeszłości definiowany jako $\geq 0,6$ BU/mL lub dowolna wartość równa lub wyższa niższemu punktowi odcięcia czułości dla laboratoriów z punktami odcięcia dla inhibitorów pomiędzy 0,7 a 1,0 BU/mL, lub występowanie klinicznych objawów lub

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					symptomów obniżonej odpowiedzi na podawany czynnik VIII (występowanie inhibitorów w wywiadzie rodzinnym nie stanowi kryterium wykluczenia pacjenta); - pozytywny wynik testu na wykrycie inhibitora podczas badania przesiewowego definiowany jako $\geq 0,6$ BU/mL; - upośledzona czynność nerek definiowana jako wartość kreatyniny ≥ 2 mg/dL w momencie badania przesiewowego; - wartość ALT lub AST > 5 razy powyżej górnej granicy normy w badaniu przesiewowym; - bilirubina całkowita w surowicy > 3 razy powyżej normy w badaniu przesiewowym, - historyczne/aktualne terapie: szczepienie w przebiegu 30 dni od badania przesiewowego; - terapia z zastosowaniem ASA w przebiegu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; NLPZ w dawkach przekraczających maksymalne dawki w przebiegu 2 tygodni poprzedzających badania przesiewowe; - leczenie systemowe z zastosowaniem chemioterapii lub leków immunosupresyjnych (za wyjątkiem terapii HIV lub HCV) w okresie 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; - systemowa terapia kortykosteroidami podawanymi codziennie lub co drugi dzień przez > 14 dni (w innych przypadkach użycie kortykosteroidów dopuszczalne; wziewne lub miejscowe stosowanie steroidów również nie stanowi kryterium wykluczenia z badania), - historyczne/aktualne badania kliniczne: wcześniejsza ekspozycja na efanezoktokog alfa; stosowanie emicizumabu w okresie 20 tygodni przed badaniem przesiewowym; - wcześniejsza rekrutacja w tym badaniu – pacjenci, którzy nie przeszli badania przesiewowego mogli zostać poddani ponownemu badaniu maksymalnie dwa razy;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					terapia z wykorzystaniem badanego produktu w przeciągu 30 dni lub 5,5 okresów półtrwania przed badaniem przesiewowym (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy). W przypadku badanych produktów o działaniu farmakodynamicznym dłuższym niż okres półtrwania, powrót maksymalnego efektu farmakodynamicznego do wartości wyjściowej przed badaniem przesiewowym, - inne kryteria wyłączenia: poważny zabieg chirurgiczny* w przeciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym; - osoby zakwaterowane w instytucji z powodu nakazu regulacyjnego lub prawnego - więźniowie lub uczestnicy, którzy są prawnie zinstytucjonalizowani; - krajowe regulacje prawne uniemożliwiające pacjentowi udział w badaniu; pacjent nieodpowiedni do udziału w badaniu w ocenie badacza (niezależnie od przyczyny); uczestnicy zależni od sponsora lub badacza; - pacjenci będący pracownikami ośrodka badań klinicznych, bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania lub będący najbliższymi członkami rodziny takich osób; - jakiegokolwiek zdarzenie w trakcie badania mogące budzić wątpliwości natury etycznej; - wrażliwość na którąkolwiek z wdrażanych interwencji lub ich składniki, lub alergia na lek, lub inna alergia stanowiąca w opinii badacza przeciwwskazanie do udziału w badaniu.
Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28]	Badanie eksperymentalne, I fazy, jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte, prospektywne, typu IIC [^] .	Dorośli mężczyźni z ciężką hemofilią A i aktywnością czynnika VIII < 1 j.m./dL, uprzednio leczeni, N = 13. Schemat leczenia:	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie i zostali uwzględnieni w analizie danych.	Główny punkt końcowy: - farmakokinetyka – czas półtrwania dla każdego z leków, oszacowany przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia z	<u>Kryteria włączenia:</u> - uczestnicy płci męskiej (w wieku 18-65 lat) z udokumentowaną ciężką hemofilią A (zdefiniowaną jako <1 j.m./dL endogennego czynnika VIII);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru badań klinicznych. Czas trwania badania: od 11.08.2021 do 24.11.2021 (na podstawie opisu z rejestru badań klinicznych) [28] Sponsor: Sanofi i Sobi. Ocena skali NICE: 5 punktów.	- sekwencyjne dawki pojedyncze 50 j.m./kg oktokogu alfa, rurioktokogu alfa i efanezoktokogu alfa. Po każdym podaniu następowało pobranie próbek do oceny farmakokinetyki i odpowiednie okresy wypłukiwania przed następną dawką kolejnego leku. Całkowity czas trwania badania wynosił około 67 dni i obejmował okres przesiewowy, okres dawkowania oktokogu alfa, okres dawkowania rurioktokogu alfa, okres dawkowania efanezoktokogu alfa i okres oceny bezpieczeństwa. Uczestnicy przeszli badania przesiewowe (trwające do 28 dni), które obejmowało okres wypłukiwania trwający co najmniej 4–5 dni, w zależności od aktualnie stosowanej terapii czynnikiem VIII. Uczestnicy byli poddawani obserwacji pod kątem bezpieczeństwa przez cały okres badania, w tym przez 28 dni po podaniu efanezoktokogu alfa.		wykorzystaniem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Pozostałe punkty końcowe: - ocena pozostałych parametrów farmakokinetycznych dla poszczególnych czynników VIII; - profil bezpieczeństwa; - wytworzenie inhibitora czynnika VIII.	- pacjenci wcześniej leczeni, poddani ≥ 150 dniom ekspozycji na wcześniejsze leczenie dowolnym rekombinowanym i/lub osoczopochodnym czynnikiem VIII i/lub produktami krioprecypitatu; - liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/μL podczas badania przesiewowego; - w przypadku nosicieli wirusa HIV, wymagana była liczba limfocytów CD4 > 200 komórek/mm^3 i miano wirusa < 400 kopii/ml przed włączeniem; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - w przeszłości pozytywny wynik testu na obecność inhibitora czynnika VIII lub pozytywny test na wytworzenie inhibitora podczas badania przesiewowego (zdefiniowany jako $\geq 0,6$ BU/ml); - kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe zmniejszonej odpowiedzi na czynnik VIII; - klinicznie istotna choroba wątroby, która uczyniłaby uczestnika nieodpowiednim do włączenia (np. marskość wątroby, nadciśnienie wrotne lub ostre zapalenie wątroby); - poważne aktywne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (inne niż przewlekłe zapalenie wątroby lub HIV) w ciągu 30 dni od badania przesiewowego; - inne znane zaburzenia krzepnięcia; - w przeszłości reakcje nadwrażliwości lub anafilaksji związanej z jakimkolwiek produktem czynnika VIII; - poważna operacja w ciągu 8 tygodni od badania przesiewowego.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Mistretta i wsp. 2024 [29]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD [^] . Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Czas trwania badania: brak danych Sponsor: Dills Family Foundation Center for Research.	19 miesięczny pacjent z ciężką hemofilią A, wcześniej leczony rekombinowanym czynnikiem VIII. Schemat leczenia: Pierwsza dawka efanezoktokogu alfa (Altuviiio [®]) w ramach profilaktyki: 50 j.m./kg, w momencie publikacji dawka 56 j.m./kg (trzy fiołki po 220 j.m.; fiołki po 500 j.m. nie były wówczas dostępne).	-	- ocena czasu podania leku; - aktywność czynnika VIII w zdefiniowanych punktach czasowych po podaniu leku; - tolerancja leku; - występowanie krwawień.	-

ALT - aminotransferaza alaninowa, ASA – kwas acetylosalicylowy, AST - aminotransferaza asparaginianowa, HCV – wirusowe zapalenie wątroby typu C, , NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

* poważny zabieg chirurgiczny – procedura chirurgiczna zazwyczaj, ale nie zawsze wymagająca wprowadzenia pacjenta w znieczulenie ogólne i/lub zastosowania wspomagania oddechu, podczas której dochodzi do odsłonięcia lub penetracji dużej jamy ciała, lub znacznego upośledzenia funkcji fizycznych/fizjologicznych.

[^]Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania XTEND-Kids [1]-[8].

Cecha/kategoria		Pacjenci w wieku < 6 lat, N=38	Pacjenci w wieku od 6 do < 12 lat, N=36	Wszyscy pacjenci, N=74
Wiek [lata]	Mediana (zakres)	4 (1,4 – 5,0)	8 (6,0–11,0)	5 (1,4–11,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		17,9 (3,5)	35,8 (12,9)	26,6 (12,9)
Rasa, n (%)	Biała	30 (79%)	25 (69%)	55 (74%)
	Czarna lub Afroamerykańska	1 (3%)	2 (6%)	3 (4%)
	Azjatycka	4 (11%)	4 (11%)	8 (11%)
	Nie zadeklarowano	0	4 (11%)	4 (5%)
	Inna	3 (8%)	1 (3%)	4 (5%)
	Azja-Pacyfik	11 (29%)	8 (22%)	19 (26%)
	Europa	7 (18%)	20 (56%)	27 (36%)

Cecha/kategoria		Pacjenci w wieku < 6 lat, N=38	Pacjenci w wieku od 6 do < 12 lat, N=36	Wszyscy pacjenci, N=74
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	20 (53%)	8 (22%)	28 (38%)
Mediana wieku w momencie rozpoczęcia pierwszej profilaktyki (zakres) [lata]		1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-5)
Genotyp czynnika VIII, n (%)	Inwersja intronu 22	7 (18%)	9 (25%)	16 (22%)
	Mutacja przesuwająca ramkę odczytu	4 (11%)	4 (11%)	8 (11%)
	Mutacja missensowna	2 (5%)	5 (14%)	7 (9%)
	Mutacja nonsensowna	4 (11%)	0	4 (5%)
	Duże zmiany strukturalne: > 50 bp	5 (13%)	6 (17%)	11 (15%)
	Małe zmiany strukturalne: <50 bp	0	1 (3%)	1 (1%)
	Mutacje splice site	1 (3%)	1 (3%)	2 (3%)
	Inne	2 (5%)	1 (3%)	3 (4%)
	Nieznany	13 (34%)	9 (25%)	22 (30%)
Występowanie inhibitora czynnika VIII w rodzinie, n (%)	Tak	7 (18%)	1 (3%)	8 (11%)
	Nie	26 (68%)	31 (86%)	57 (77%)
	Brak danych	5 (13%)	4 (11%)	9 (12%)
Średnia liczba epizodów krwawienia do stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy (SD)		0,8 (2,1)	1,3 (5,1)	1,1 (3,9)
≥1 staw docelowy*, n (%)	Tak	1 (3%)	1 (3%)	2 (3%)
	Nie	37 (97%)	35 (97%)	72 (97%)

* staw docelowy – duży staw, do którego zidentyfikowano co najmniej trzy epizody samoistnego krwawienia w ciągu 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania.

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania XTEND-1 [9]-[26], na podstawie referencji [9] i [15].

Cecha/kategoria		Grupa A, N = 133	Grupa B, N = 26	Wszyscy pacjenci, N = 159
Wiek, średnia [lata]		33,9 (15,3)	42,8 (11,7)	35,4 (15,1)
Wiek, przedział, n (%)	12 – 17 lat	25 (19%)	0	25 (16%)
	18 – 64 lata	104 (78%)	25 (96%)	129 (81%)
	≥ 65 lat	4 (3%)	1 (4%)	5 (3%)
Płeć, n (%)	Męska	132 (99%)	26 (100%)	158 (99%)
	Żeńska	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Masa ciała (SD) [kg]		78 (19,3)	80,8 (18)	78,5 (19,1)
Rasa, n (%)	Biała	71 (53%)	26 (100%)	97 (61%)
	Czarna lub Afroamerykańska	3 (2%)	0 (0%)	3 (2%)
	Azjatycka	29 (22%)	0 (0%)	29 (18%)
	Nie zadeklarowano	26 (20%)	0 (0%)	26 (16%)
	Inna	4 (3%)	0 (0%)	4 (3%)
Region geograficzny, n (%)	Azja-Pacyfik	33 (25%)	0 (0%)	33 (21%)
	Europa	67 (50%)	14 (54%)	81 (51%)
	Ameryka Północna	26 (20%)	0	26 (16%)
	Ameryka Południowa	7 (5%)	12 (46%)	19 (12%)
Mediana wieku w momencie rozpoczęcia pierwszej profilaktyki (zakres) [lata]		1,0 (0-35)	3,0 (0-62)	1,0 (0-62)
Występowanie inhibitora czynnika VIII w rodzinie, n (%)	Tak	5 (4%)	0	5 (3%)
	Nie	100 (75%)	25 (96%)	125 (79%)
	Brak danych	28 (21%)	1 (4%)	29 (18%)
Liczba epizodów krwawienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)		3,2 (5,4)	35,7 (22,2)	8,3 (15,5)
Ilość epizodów krwawienia do stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (SD)		2,3 (4,5)	27,4 (18,6)	6,0 (12,1)
Ilość epizodów spontanicznego krwawienia do stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (SD)		1,3 (2,5%)	20,9 (14,2%)	4,1 (9,0%)
≥1 staw docelowy*, n (%)	Tak	26 (20%)	23 (88%)	49 (31%)
	Nie	107 (80%)	3 (12%)	110 (69%)
Wskaźnik globalnej oceny	Ilość ocenionych pacjentów, n	116	25	-

Cecha/kategoria		Grupa A, N = 133	Grupa B, N = 26	Wszyscy pacjenci, N = 159
stawów u chorych na hemofilię - HJHS	Średni wynik (SD)	18,1 (18,4)	26,3 (13,2)	-
Średni poziom endogennego czynnika von Willebranda, % (SD)		115,9 (42,9)	138,1 (102,5)	119,5 (57,2)
Typ stosowanych wcześniej leków w terapii hemofilii A w ciągu całego życia				
n		127	26	153
Osoczo pochodne czynniki VIII, n (%)		83 (65,4%)	24 (92,3%)	107 (69,9%)
Rekombinowane czynniki VIII, n (%)		106 (83,5%)	8 (30,8%)	114 (74,5%)
Krioprecypitat czynnika VIII, n (%)		32 (25,2%)	9 (34,6%)	41 (26,8%)
Inne leki nieczynnikowe, n (%), w tym:		25 (19,7%)	2 (7,7%)	27 (17,6%)
- leki antyfibrynolityczne, n (%)		15 (11,8%)	2 (7,7%)	17 (11,1%)
- desmopresyna/DDAVP, n (%)		1 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,7%)
- emicizumab, n (%)		6 (4,7%)	0 (0%)	6 (3,9%)
- inne, n (%)		4 (3,1%)	0 (0%)	4 (2,6%)
Terapia stosowana przed udziałem w badaniu				
Profilaktyczne, n (%)		133 (100%)	1 (3,8%)	134 (84,3%)
Na żądanie, n (%)		0 (0%)	25 (96,2%)	25 (15,7%)
Czas stosowania terapii przed rozpoczęciem udziału w badaniu				
n		132	26	158
<6 miesięcy, n (%)		7 (5,3%)	2 (7,7%)	9 (5,7%)
6-12 miesięcy, n (%)		19 (14,4%)	1 (3,8%)	20 (12,7%)
>12 miesięcy, n (%)		106 (80,3%)	23 (88,5%)	129 (81,6%)

* staw docelowy – duży staw, do którego zidentyfikowano co najmniej trzy epizody samoistnego krwawienia w ciągu 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania

Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28].

Cecha/kategoria	Pacjenci leczeni sekwencyjnie oktokogiem alfa, rurioktokogiem alfa oraz efanezoktokogiem alfa, N=13
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,8 (6,5)
Płeć, n (%)	13 (100%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	87,8 (18,9)
Mediana liczby krwawień w ciągu 12 miesięcy przed fazą przesiewową (zakres)	36 (2-80)
Terapie stosowane przed włączeniem do badania, n (%)	Profilaktyka czynnikiem VIII: 3 (23,1%) Terapia na żądanie: 10 (76,9%)

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjenta opisanego przez Mistretta i wsp. 2024 [29].

Cecha/kategoria	Pacjent leczony efanezoktokogiem alfa
Wiek [lata]	19 miesięcy
Płeć	Męska
Wyjściowa aktywność czynnika VIII w momencie diagnozy	<1%
Wyniki badań genetycznych	c.5816C>A (p.Ala1939Glu) wariant genu F8
Leczenie przed zastosowanie efanezoktokogu alfa	- czynnik VIII (produkt Advate [®] ; oktokog alfa) na żądanie oraz przetoczenia krwi a następnie w ramach profilaktyki produktu ADYNOVATE [®] (rurioktokog alfa pegol)
Pierwsze podanie czynnika VIII (produktu Advate[®])	2 dzień życia

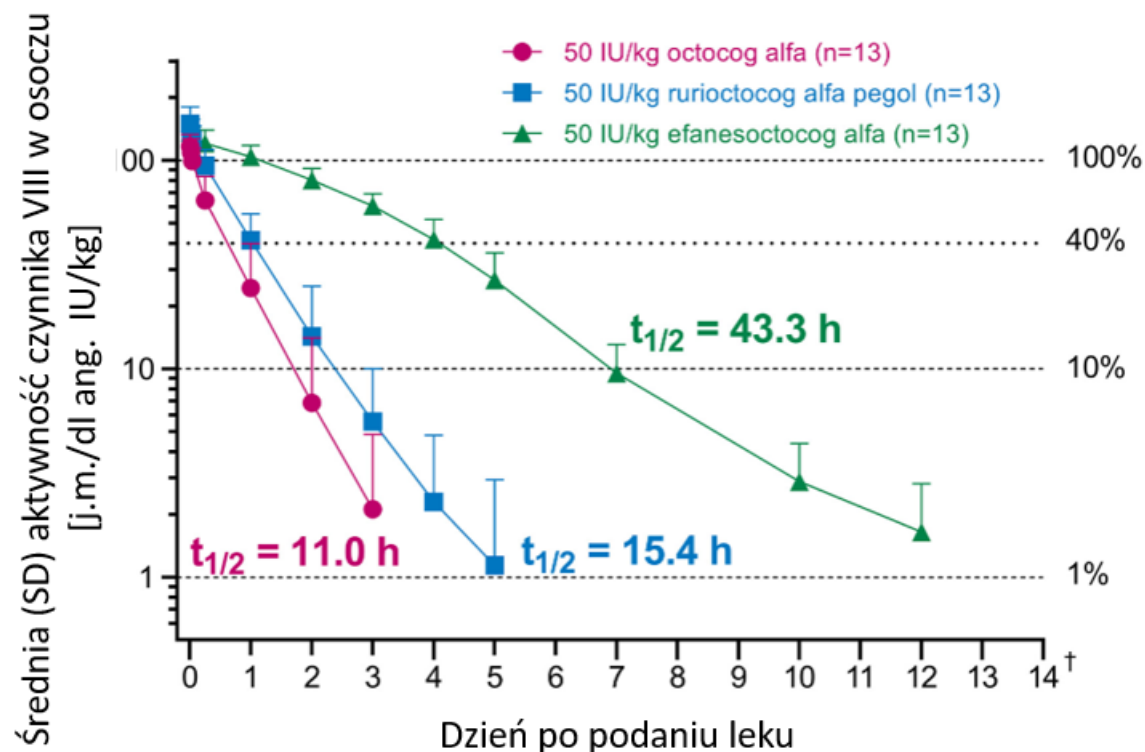
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA EFANEZOKTOKOGU ALFA

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów z ciężką hemofilią A.

Tabela 79. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu efanezoktokogu alfa w leczeniu ciężkiej hemofilii A.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa		Wnioski											
Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28]													
Badanie eksperymentalne, I fazy, jednoramienne, jednośrodkowe, otwarte, prospektywne, którego głównym celem było porównanie farmakokinetyki trzech preparatów czynnika VIII: oktokogu alfa, rurioktokogu alfa i efanezoktokogu alfa, w populacji dorosłych mężczyzn z ciężką hemofilią wcześniej leczonych dowolnym rekombinowanym i/lub osoczopochodnym czynnikiem VIII i/lub produktami krioprecypitatu (N=13). Pacjentom podawano sekwencyjne dawki pojedyncze 50 j.m./kg oktokogu alfa, rurioktokogu alfa i efanezoktokogu alfa. Po każdym podaniu następowało pobranie próbek do oceny farmakokinetyki i odpowiednie okresy wypłukiwania przed następną dawką kolejnego leku. Uczestnicy przeszli badania przesiewowe (trwające do 28 dni), które obejmowało okres wypłukiwania trwający co najmniej 4–5 dni, w zależności od aktualnie stosowanej terapii czynnikiem VIII. Uczestnicy byli poddawani obserwacji pod kątem bezpieczeństwa przez cały okres badania, w tym przez 28 dni po podaniu efanezoktokogu alfa. Łączny czas trwania badania wynosił 67 dni. Mediana (zakres) liczby krwawień w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym wynosiła 36 (2-80). Schematy leczenia czynnikiem VIII przed badaniem obejmowały profilaktykę u3 uczestników (23,1%) i terapię na żądanie u 10 uczestników (76,9%). Wszyscy pacjenci ukończyli badanie i zostali uwzględnieni w analizie danych.		Efanezoktokog alfa cechował się 3-4 razy dłuższym okresem półtrwania i 3-6 razy większą ekspozycją (polem pod krzywą aktywności czynnika VIII w czasie) niż oktokog alfa i rurioktokog alfa pegol. Efanezoktokog alfa zapewniał wysoką, stałą aktywność czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (>40 j.m./dl) do 4 dni po podaniu dawki i na poziomie >10 j.m./dl siódmego dnia po podaniu dawki.											
Farmakokinetyka													
Tabela 80. Średnia geometryczna (współczynnik zmienności procentowej; pierwszy wiersz) i średnia arytmetyczna (SD; drugi wiersz) dla parametrów farmakokinetycznych dla sekwencyjnych pojedynczych dawek oktokogu alfa (50 j.m./kg), rurioktokogu alfa pegol (50 j.m./kg) i efanezoktokogu alfa (50 j.m./kg), w populacji dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A [27].													
<table><tr><th>Parametr farmakokinetyczny: Średnia geometryczna (współczynnik zmienności procentowej) - pierwszy wiersz; Średnia (SD) - drugi wiersz</th><th>Oktokog alfa, N=13</th><th>Rurioktokog alfa, N=13</th><th>Efanezoktokog alfa, N=13</th></tr><tr><td>Okres półtrwania [godziny]</td><td>11,0 (39) 11,7 (4,55)</td><td>15,4 (35) 16,3 (5,63)</td><td>43,3 (24) 44,4 (10,4)</td></tr><tr><td>Pole powierzchni pod krzywą aktywności i czasu ekstrapolowany do nieskończoności [j.m. x godz./dl]</td><td>1670 (41) 1820 (748)</td><td>2820 (31) 2950 (905)</td><td>10 100 (15) 10 200 (1560)</td></tr></table>			Parametr farmakokinetyczny: Średnia geometryczna (współczynnik zmienności procentowej) - pierwszy wiersz; Średnia (SD) - drugi wiersz	Oktokog alfa, N=13	Rurioktokog alfa, N=13	Efanezoktokog alfa, N=13	Okres półtrwania [godziny]	11,0 (39) 11,7 (4,55)	15,4 (35) 16,3 (5,63)	43,3 (24) 44,4 (10,4)	Pole powierzchni pod krzywą aktywności i czasu ekstrapolowany do nieskończoności [j.m. x godz./dl]	1670 (41) 1820 (748)	2820 (31) 2950 (905)
Parametr farmakokinetyczny: Średnia geometryczna (współczynnik zmienności procentowej) - pierwszy wiersz; Średnia (SD) - drugi wiersz	Oktokog alfa, N=13	Rurioktokog alfa, N=13	Efanezoktokog alfa, N=13										
Okres półtrwania [godziny]	11,0 (39) 11,7 (4,55)	15,4 (35) 16,3 (5,63)	43,3 (24) 44,4 (10,4)										
Pole powierzchni pod krzywą aktywności i czasu ekstrapolowany do nieskończoności [j.m. x godz./dl]	1670 (41) 1820 (748)	2820 (31) 2950 (905)	10 100 (15) 10 200 (1560)										

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>				Wnioski
Klirens [ml/godz./kg]	3,0 (45) 3,26 (1,48)	1,8 (33) 1,86 (0,618)	0,5 (19) 0,503 (0,0974)	
Stężenie maksymalne [j.m./dl]	118 (12) 119 (14,7)	148 (20) 151 (30,3)	139 (12) 140 (16,9)	
Odzysk przyrostowy [j.m./dl na j.m./kg]	2,4 (12) 2,37 (0,295)	3,0 (20) 3,02 (0,605)	2,8 (12) 2,80 (0,338)	
Średni czas obecności leku [godz.]	13,2 (46) 14,6 (6,76)	19,2 (38) 20,4 (7,73)	62,7 (15) 63,4 (9,41)	
Czas do osiągnięcia maksymalnej aktywności czynnika VIII [godz.]	0,17 (0,17-0,50)	0,17 (0,17-1,00)	0,17 (0,17-1,00)	
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym [ml/kg]	39,5 (17) 40,1 (6,82)	33,9 (19) 34,5 (6,60)	31,1 (11) 31,3 (3,44)	
j.m. – jednostki międzynarodowe.				
Tabela 81. Porównanie parametrów farmakokinetycznych dla pojedynczych dawek oktokogu alfa (50 j.m./kg), rurioktokogu alfa pegol (50 j.m./kg) i efanezoktokogu alfa (50 j.m./kg), w populacji dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią A [27].				
Parametr farmakokinetyczny:	Efanezoktokog alfa vs	Zmiana	90% CI	
Okres półtrwania [godziny]	Oktokog alfa Rurioktokog alfa	3,94 2,82	3,47; 4,48 2,48; 3,20	
Stężenie maksymalne [j.m./dl]	Oktokog alfa Rurioktokog alfa	1,18 0,94	1,10; 1,26 0,88; 1,01	
Pole powierzchni pod krzywą aktywności i czasu ekstrapolowany do nieskończoności [j.m. x godz./dl]	Oktokog alfa Rurioktokog alfa	6,03 3,57	5,32; 6,83 3,15; 4,05	
Klirens [ml/godz./kg]	Oktokog alfa Rurioktokog alfa	0,17 0,28	0,18; 0,19 0,25; 0,32	
j.m. – jednostki międzynarodowe.				
Średni geometryczny okres półtrwania eliminacji oktokogu alfa, rurioktokogu alfa pegol i efanezoktokogu alfa wynosił odpowiednio 11,0, 15,4 i 43,3 godziny, a pole pod krzywą aktywności czynnika VIII w czasie wynosiło odpowiednio 1670, 2820 i 10 100 j.m. x godz./dl. Efanezoktokog alfa pozwalał utrzymać średnie poziomy aktywności czynnika VIII na poziomie >40 j.m./dl przez okres do 4 dni i >10 j.m./dl 7. dnia. Odpowiednie czasy dla >40 j.m./dl i >10 j.m./dl wynosiły odpowiednio <1 i <2 dni dla oktokogu alfa oraz odpowiednio 1 dzień i <3 dni dla rurioktokogu alfa pegol, zatem były krótsze niż w przypadku zastosowania efanezoktokogu alfa.				
Stężenie maksymalne czynnika VIII we krwi i odzysk przyrostowy były podobne dla wszystkich 3 czynników VIII.				



Rysunek 10. Średnia (SD) skorygowana względem wartości wyjściowej aktywność czynnika VIII w osoczu w zależności od czasu od podania dawki leku. *Jednostki j.m./dl są równoważne procentowej aktywności czynnika VIII. †Średnia skorygowana względem wartości wyjściowej aktywność czynnika VIII dla efanezoktokogu alfa była poniżej dolnej granicy oznaczalności 14 dni po podaniu dawki. Dolna granica oznaczalności dla oktokogu alfa wynosiła 0,5 j.m./dl, dla rurioktokogu alfa wynosiła 0,6 j.m./dl, a dla efanezoktokogu alfa wynosiła 1 j.m./dl. $t_{1/2}$ - okres półtrwania; h – godziny; IU – jednostki międzynarodowe (j.m.) [27].

Profil bezpieczeństwa

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Nie zgłoszono żadnych niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia oktokogiem alfa lub rurioktokogiem alfa pegol. W okresie leczenia efanezoktokogiem alfa (wliczając 28-dniowy okres obserwacji) zgłoszono 3 zdarzenia niepożądane u 1 uczestnika, w tym ból głowy, kaszel i pozytywny wynik testu na SARS-CoV-2. Nie zgłoszono żadnych poważnych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych w całym okresie badania, a żadne zdarzenie niepożądane nie doprowadziło do trwałego przerwania badania. Nie odnotowano żadnych doniesień o poważnych nadwrażliwościach, anafilaksji lub zakrzepowych zdarzeniach naczyniowych. Nie odnotowano żadnych potencjalnie istotnych klinicznie nieprawidłowości w okresie leczenia oktokogiem alfa lub rurioktokogiem alfa pegol. W okresie leczenia efanezoktokogiem alfa u 1 uczestnika odnotowano parametry białych krwinek, takie jak liczba monocytów $>0,7 \times 10^9/l$ i liczba eozynofili $>0,5 \times 10^9/l$ lub większa od górnej granicy normy (jeśli górna granica normy wynosiła $>0,5 \times 10^9/l$). Oba zostały wykryte 14 dni po podaniu efanezoktokogu alfa i ustąpiły do końca badania. Wytworzenie inhibitora U żadnego z pacjentów nie stwierdzono rozwoju inhibitora czynnika VIII.	
Mistretta i wsp. 2024 [29]	
Opis pojedynczego przypadku 19-miesięcznego pacjenta z ciężką hemofilią A, leczonego efanezoktokogiem alfa w ramach profilaktyki krwawień. <u>Historia diagnozy i leczenia</u> U noworodka płci męskiej urodzonego bez powikłań zdiagnozowano ciężką hemofilię A po przewiezieniu go ze szpitala zewnętrznego z powodu ciągłego krwawienia z miejsc nakłucia pięty i obrzezania. Pacjentowi przepisano koncentrat rekombinowanego czynnika VIII (ADVATE[®], oktokog alfa; 60 j.m./kg) w 2. dniu życia, a także transfuzję czerwonych krwinek w celu obniżenia stężenia hemoglobiny do 6,9 g/dl. Krwawienie kontrolowano, podając dodatkowo ADVATE[®] (60 j.m./kg) co 8 godzin przez 2 dni, a następnie co 12 godzin przez 2 dni bez nawrotu krwawienia. W wieku 6 miesięcy pacjentowi zalecono profilaktykę raz w tygodniu ze względu na konieczność podania ośmiu dawek na żądanie w związku z czterema samoistnymi i pourazowymi krwawieniami do tkanek miękkich od momentu rozpoznania choroby. Rodzina odmówiła zastosowanie emicizumabu, ale zgodziła się na zastosowanie rurioktokogu alfa pegol (Adynovate[®]). Miesiąc później, po czterech krwawieniach do śródmiąższowych tkanek miękkich, zwiększono dawkę rurioktokogu alfa pegol do podanie co 2 tygodnie. W miarę jak pacjent stawał się bardziej mobilny, jego rodzice zauważyli wzrost spontanicznych wybroczyn wymagających 11 dawek na żądanie, pomimo profilaktyki, i zaczęli się martwić o potencjalnie poważniejsze zdarzenia krwawienia. Po wielokrotnych dyskusjach na temat opcji leczenia, rodzice zdecydowali się pozostać przy profilaktyce FVIII z zastosowaniem ALTUVIIIIO (efanezoktokog alfa), unikając jednocześnie wszczepienia urządzenia do centralnego dostępu żylnego. <u>Zastosowanie efanezoktokogu alfa i wyniki leczenia</u> W wieku 19 miesięcy pacjent otrzymał pierwszą profilaktyczną dawkę około 50 j.m./kg ALTUVIIIIO[®] (efanezoktokogu alfa, faktyczna dawka 56 j.m./kg, trzy fiołki po 220 j.m.; fiołki 500 j.m. nie były wówczas dostępne). Przed rozpoczęciem podawania efanezoktokogu alfa pacjent był ekspozycyjny przez ponad 50 dni na inne czynniki VIII. W momencie początkowej infuzji ważył 11,9 kg. Ulotka informacyjna produktu ALTUVIIIIO[®] zaleca szybkość infuzji nie większą niż 6 minut na fiołkę, jeśli masa ciała jest mniejsza niż 20 kg. W rezultacie czas infuzji obwodowej wyniósł 18 minut, co było trudne ze względu na wiek pacjenta i dostęp żylny. Aktywność czynnika VIII u pacjenta uzyskano przed i 30 minut po infuzji przy użyciu tego samego jednostopniowego testu aktywności czynnika VIII, który był stosowany w badaniach klinicznych. Rodzice pacjenta zdecydowali się na kolejne cotygodniowe infuzje w warunkach klinicznych ze względu na obawy dotyczące długiego czasu infuzji i potencjalnego niepowodzenia infuzji oraz marnotrawstwa produktu w przypadku podawania w domu. Pacjent dobrze tolerował wszystkie infuzje i nie wystąpiły żadne działania niepożądane. Najniższa aktywność czynnika VIII u pacjenta była większa niż 10% po 7 dniach od podania efanezoktokogu alfa. Do tej pory u pacjenta nie wystąpiły u żadne epizody krwawienia przełomowego.	Zastosowanie efanezoktokogu alfa jest skuteczne w redukcji liczby krwawień. Infuzje są dobrze tolerowane niemniej jednak czas infuzji wynikający z czasu podania zawartości pojedynczych fiołek leku może być wydłużony, co może być potencjalnie problematyczne w przypadku małych dzieci.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa				Wnioski
Tabela 82. Aktywność czynnika VIII w poszczególnych punktach czasowych przed i po podaniu efanezoktokogu alfa pacjentowi z ciężką hemofilią A [29].				
Numer infuzji	Aktywność czynnika VIII przed infuzją, %	Aktywność czynnika VIII 30 minut po infuzji, %	Aktywność czynnika VIII 4 dni po infuzji, %	
1	6	85	28	
2	14 (przez 7 dni)	87	-	
3	21 (przez 7 dni)	-	-	

j.m. – jednostki międzynarodowe.

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA EFANEZOKTOKOGU ALFA

Charakterystyka Produktu Leczniczego Altuvect® [48]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Altuvect®. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Przedstawiona poniżej tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów). Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie badań klinicznych fazy III z udziałem 277 wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A, spośród których 161 (58,2%) stanowili dorośli (w wieku 18 lat i starsi), 37 (13,4%) stanowiła młodzież (w wieku od 12 do < 18 lat), a 79 (28,5%) stanowiły dzieci w wieku poniżej 12 lat. Działania niepożądane po podaniu produktu (podsumowane w poniższej tabeli) zgłaszano u 111 (40,1%) z 277 pacjentów leczonych w ramach rutynowej profilaktyki lub leczenia na żądanie.

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 83. Działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Altuvect® (efanezoktokog alfa) w badaniach klinicznych [48].

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ¹	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
	Wysypka ²	Często

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
	Pokrzywka ³	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból kończyn	Często
	Ból pleców	Często
	Gorączka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ⁴	Niezbyt często

*słownik terminów medycznych stosowany podczas czynności rejestracyjnych.

1 Ból głowy, w tym migrena.

2 Wysypka, w tym wysypka grudkowo-plamista.

3 Pokrzywka, w tym pokrzywka grudkowa.

4 Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, w tym krwiak w miejscu wstrzyknięcia i zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Nie obserwowano żadnych specyficznych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami z populacji dzieci i młodzieży a pacjentami dorosłymi.

Przedawkowanie

Nie zgłaszano żadnych objawów przedawkowania ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA).

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp (obejmujących pomiary z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa) oraz z badań hemokompatybilności in vitro nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości ani toksycznego wpływu na rozród lub rozwój zarodka i płodu.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza przy użyciu zmodyfikowanych testów. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne nasilenia choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest największe w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji. Ryzyko to utrzymuje się przez całe życie, chociaż występuje niezbyt często.

Znaczenie kliniczne wytwarzania inhibitorów będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym małe miana stanowią mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o dużym mianie.

Zasadniczo, wszystkich pacjentów leczonych produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII należy dokładnie monitorować pod kątem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie w kierunku obecności inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią i inhibitorami czynnika VIII.

Monitorowanie badań laboratoryjnych

Aby oszacować aktywność czynnika VIII u pacjenta, w przypadku stosowania testu chromogennego lub jednostopniowego testu krzepnięcia przy użyciu odczynnika Actin-FS wynik należy podzielić przez 2,5. Należy zauważyć, że ten czynnik konwersji stanowi jedynie wartość szacunkową (średni stosunek test chromogenny/jednostopniowy test krzepnięcia przy użyciu odczynnika Actin-FSL: 2,53; SD: 1,54; Q1: 1,98; Q3: 2,96; N = 3 353).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Powikłania związane z zastosowaniem cewnika

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA) z innymi produktami leczniczymi. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzano badań wpływu czynnika VIII na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet brak jest danych dotyczących stosowania czynnika VIII w okresie ciąży i karmienia piersią. Dlatego czynnik VIII należy podawać kobietom w okresie ciąży i karmiącym piersią tylko w przypadku wyraźnych wskazań.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Altuvoc[®] nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Altuvoc[®] [49]

Ze względu na to, że hemofilia A jest chorobą rzadko występującą, w dniu 28 czerwca 2019 r. lek Altuvoc[®] uznano za lek sierocy.

Lek wydawany na receptę. Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu hemofilii. Lek Altuvoc[®] ma postać proszku i płynu do sporządzania roztworu do podawania we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 1–10 minut. Dawka zależy od masy ciała pacjenta i tego, czy lek stosuje się w profilaktyce czy leczeniu krwawienia.

W profilaktyce krwawienia Altuvoc[®] podaje się raz w tygodniu. W leczeniu czynnego krwawienia (leczeniu doraźnym) pacjent otrzymuje najpierw jedno wstrzyknięcie leku Altuvoc[®], a w razie konieczności dodatkowe wstrzyknięcia powtarza się co 2–3 dni. Czas trwania leczenia doraźnego zależy od stopnia nasilenia choroby, umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz stanu zdrowia pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie mogą samodzielnie podawać lek Altuvoc[®] w domu po odpowiednim przeszkoleniu.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Altuvoc[®] (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: ból głowy oraz ból stawów. Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Altuvoc[®] (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to: wymioty, wyprysk (swędząca, zaczerwieniona i sucha skóra), wysypka, pokrzywka (wysypka swędząca), ból w kończynach (rękach i nogach), ból pleców i gorączka. Tak jak w przypadku wszystkich leków zawierających czynnik VIII u

pacjentów mogą się pojawić przeciwciała przeciwko efanezoktokogowi alfa, które sprawiają, że lek przestaje działać, i następuje utrata kontroli nad krwawieniem. Wówczas należy się skontaktować ze specjalistycznym ośrodkiem zajmującym się leczeniem hemofilii.

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Altuvoc[®] przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Wykazano, że lek Altuvoc[®] zapobiega krwawieniu u osób dorosłych i dzieci z hemofilią A. W momencie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu większość znajdujących się w obrocie terapii profilaktycznych z czynnikiem VIII wymagała podawania wstrzyknięć co 2–4 dni. Lek Altuvoc[®] podaje się raz w tygodniu, co jest bardziej komfortowe dla pacjentów i może pomóc w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. Działania niepożądane leku Altuvoc[®] są zbliżone do tych obserwowanych w przypadku innych leków z czynnikiem VIII i są uznawane za możliwe do opanowania. Ze względu na sposób działania czynnika VIII występuje niewielkie ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych (powstawania zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych) po podaniu leków zawierających czynnik VIII. Firma, która wprowadza lek Altuvoc[®] do obrotu, przeprowadzi dodatkowe badania tego leku w kontekście takiego ryzyka.

Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Summary of Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Altuvoc[®] [50]

Poniżej przedstawiono podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Altuvoc[®], opis ryzyka związanego ze stosowaniem leku oraz wskazówki dotyczące jego minimalizacji umożliwiającej prowadzenie bezpiecznej terapii.

22 lutego 2023 r. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła efanezoktokog alfa do rutynowej profilaktyki, leczenia na żądanie i kontroli epizodów krwawienia oraz okołoperacyjnego postępowania w krwawieniach u dorosłych i dzieci chorych na hemofilię A. Jednak w momencie zbierania danych na potrzeby tych analiz nie było dostępnych danych dotyczących doświadczeń porejestacyjnych.

Efanezoktokog alfa nie ma lub ma tylko ograniczoną zdolność do przekraczania bariery krew-mózg przy znikomej ekspozycji w mózgu i nie wykazał skłonności do wywoływania jakichkolwiek skutków neurologicznych w badaniach toksykologicznych. Potencjał niewłaściwego użycia efanezoktokogu alfa w celach niezgodnych z prawem jest uważany za niski.

Znane zagrożenia związane ze stosowaniem efanezoktokogu alfa, które nie wymagają dalszej charakterystyki:

- potencjalne ryzyko poważnej reakcji alergicznej i/lub anafilaksji.

Ryzyko przy minimalnym stosunku korzyści do ryzyka i wpływie na zdrowie publiczne:

- zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego w sekcji 4.8;
- potencjalne ryzyko błędów dawkowania w zależności od rodzaju testu stosowanego do monitorowania poziomów czynnika VIII;
- potencjalne szkody wynikające z przedawkowania

Inne zidentyfikowane/potencjalne ryzyka, które nie zostały uznane za ważne:

- możliwość przenoszenia czynników zakaźnych;
- możliwość stosowania leku niezgodnie z przeznaczeniem;
- ważne ryzyko związane ze zidentyfikowanymi lub potencjalnymi interakcjami farmakodynamicznymi i farmakodynamicznymi;
- ryzyko u kobiet w ciąży i karmiących piersią;
- wpływ na płodność;
- ryzyko związane z utylizacją zużytego produktu;
- ryzyko związane z procedurą podawania;
- bezpieczeństwo w populacji pediatrycznej.

Podsumowanie ważnych zidentyfikowanych i ważnych potencjalnych zagrożeń podczas stosowania efanezoktokogu alfa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Ważne zidentyfikowane i ważnych potencjalne zagrożenia podczas stosowania efanezoktokogu alfa [50].

Ryzyko	Opis	
Rozwój inhibitora FVIII – ważne zidentyfikowane ryzyko	Potencjalny mechanizm	Rozwój inhibitora FVIII jest wynikiem odpowiedzi immunologicznej na egzogenny FVIII u pacjentów z hemofilią A. Inhibitor FVIII to poliklonalne, neutralizujące alloprzeciwciała o wysokim powinowactwie, skierowane przeciwko specyficznym epitopom na specyficznych peptydach czynnikowych, które hamuje działanie terapii zastępczej czynnika.
	Źródła dowodów i siła dowodów	Inhibitory są ustalonym, potencjalnym powikłaniem terapii zastępczej czynnika krzepnięcia w hemofilii i występują u około 25% do 30% wszystkich wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A. Ryzyko rozwoju inhibitora uważa się za maksymalne w ciągu pierwszych 20 do 30 dni ekspozycji na FVIII. Rozwój inhibitora u wcześniej leczonych pacjentów jest rzadkim zdarzeniem, którego szacowana częstość występowania wynosi 2 na 1000 osobolat
	Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Przyczyny rozwoju inhibitora FVIII nie są znane. Jednak podwyższone ryzyko jest związane z okresami szczytowego leczenia FVIII, zabiegami chirurgicznym, historią rodzinną inhibitorów i mutacjami genetycznymi FVIII, w tym dużymi delecjami, mutacjami nonsensownymi i inwersją intronu 22. Ponadto częstość rozwoju inhibitora FVIII jest wyższa u wcześniej nieleczonych pacjentów w porównaniu z wcześniej leczonymi pacjentami (zdefiniowanych jako mających >150 dni ekspozycji na terapię FVIII)
	Możliwość zapobiegania	Potencjalne ryzyko rozwoju inhibitorów, w tym stosowne instrukcje, jeśli mają zastosowanie, opisano w informacji o produkcie i ulotce dla pacjenta.
	Wpływ na stosunek ryzyko-korzyść produktu	Przewiduje się minimalny wpływ na stosunek korzyści do ryzyka dla leku.

Ryzyko	Opis	
	Wpływ na zdrowie publiczne	Zachorowalność i śmiertelność związane z rozwojem inhibitorów zależą od powiązanych następstw klinicznych i dostępu do opieki medycznej. Ogólnie rzecz biorąc, przewiduje się, że wpływ na zdrowie publiczne będzie niski.
Ciężkie naczyniowe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – zidentyfikowane potencjalne ryzyko	Potencjalny mechanizm	Wysokie poziomy FVIII mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy żyłnej poprzez zwiększoną produkcję trombiny i/lub poprzez indukcję nabytej oporności na aktywowane białko C. Związek między FVIII a zakrzepicą tętniczą może opierać się na połączeniu zwiększonej produkcji trombiny i zwiększonej adhezji/agregacji płytek krwi, indukowanej przez czynnik von Willebranda, w miejscach uszkodzenia ściany tętnicy.
	Źródła dowodów i siła dowodów	W literaturze, podwyższenie poziomu FVIII powyżej fizjologicznego górnego zakresu 150 IU/dl u pacjentów bez hemofilii lub niedoborów krzepnięcia zwiększa ryzyko zakrzepowe w sposób zależny od dawki. Jednak ryzyko zakrzepowe jest związane z utrzymującym się podwyższonym poziomem FVIII. Istnieją również dane pokazujące, że poziomy FVIII były istotnie wyższe u pacjentów z żylnymi zdarzeniami zakrzepowymi (VTE), 199,1 IU/dl, w porównaniu z grupą kontrolną, 145,2 IU/dl. Ocena in vitro i in vivo wpływu podwyższonego poziomu czynnika VIII na proces trombogenny nie wykazała istotnego wzrostu trombogenności w fizjologicznym zakresie poziomów FVIII między 100 a 200 IU/dl. Stwierdzono, że udział przemijających zwiększeń FVIII w prawdopodobieństwie zakrzepicy tętniczej jest niewielki i że podczas gdy kliniczne terapie zastępcze muszą mieć na celu utrzymanie prawidłowych lub nieznacznie podwyższonych poziomów FVIII, duże przemijające wzrosty FVIII prawdopodobnie nie są głównym czynnikiem ryzyka zakrzepowego. Ryzyko to nie jest dobrze udokumentowane u pacjentów z hemofilią otrzymujących terapię FVIII, a zdarzenia zakrzepowe naczyń są uważane za rzadkie w tej populacji. Opublikowane raporty dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z zakrzepicą naczyń u pacjentów z hemofilią A i terapią zastępczą rFVIII występują w przypadku występowania wcześniej istniejących czynników ryzyka zakrzepicy naczyniowej, np. czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i wszczepionych CVC. Dlatego przyczyny obserwowanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podczas stosowania terapii FVIII są wieloczynnikowe i ogólnie niejasny jest związek przyczynowo-skutkowy.
	Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z wcześniej istniejącymi czynnikami ryzyka zakrzepicy (np. czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wszczepione cewniki centralne). Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego częściej występują wraz z wiekiem. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego obejmują hiperlipidemię, palenie, cukrzycę, nadciśnienie i otyłość w przypadku zdarzeń zakrzepowych tętnic. W przypadku zdarzeń zakrzepowych żył czynniki ryzyka obejmują urazy lub złamania, zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, terapię hormonalną, ciążę, nadkrzepliwość i wiek
	Możliwość zapobiegania	Nieznana
	Wpływ na stosunek ryzyko-korzyść produktu	Brak wystarczających dowodów na poparcie związku przyczynowego między występowaniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych naczyń a narażeniem na efanezoktokog alfa. Nie ma wpływu na bilans ryzyka i korzyści stosowania efanezoktokogu alfa
	Wpływ na zdrowie publiczne	Oczekuje się, że wpływ na zdrowie publiczne będzie niewielki.

Brakujące dane dotyczące stosowania efanezoktokogu alfa:

- stosowanie u pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikiem VIII;
- długotrwałe stosowanie (łączna skumulowana ekspozycja zgłoszona w programie rozwoju wynosi 47,4 uczestniko-lat wśród 277 uczestników, ze średnią 89,9 dni ekspozycji (ED) na uczestnika);
- bezpieczeństwo u pacjentów w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Plan nadzoru farmaceutycznego dla efanezoktokogu alfa:

Rutynowe działania w zakresie nadzoru nad farmakoterapią wykraczające poza zgłaszanie działań niepożądanych i wykrywanie sygnałów: Konkretnie kwestionariusze dotyczące działań niepożądanych w celu wykrywania inhibitora czynnika VIII i poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych naczyń.

Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad farmakoterapią dla efanezoktokogu alfa obejmują przeprowadzenie badań:

- rejestru obserwacyjnego u wcześniej nieleczonych pacjentów (PUP) z hemofilią A (we współpracy z American Thrombosis and Hemostasis Network (ATHN), (kategoria 3);
- długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki BIVV001 u wcześniej leczonych pacjentów z hemofilią A (kategoria 3).

Ponadto dane z rejestru Europejskiego Systemu Nadzoru Bezpieczeństwa Hemofilii (EUHASS) i rejestru PedNet zostaną wykorzystane do przeprowadzenia dodatkowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Organy regulacyjne nie narzuciły żadnych badań dotyczących skuteczności efanezoktokogu alfa (planowanych lub trwających) po wprowadzeniu leku na rynek jako warunku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub jako szczególnych zobowiązań w kontekście warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub jako warunku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach.

Rutynowe środki minimalizacji ryzyka wystąpienia inhibitora czy zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w przypadku stosowania efanezoktokogu alfa zostały opisane w odpowiednich sekcjach ChPL.

Ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Altuviiiio[®] (efanezoktokog alfa) zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Agency, FDA) [51]

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Altuviiiio[®] (efanezoktokog alfa) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu. Zawarte w niej informacje pochodzą z maja 2024 roku.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Altuviiiio[®] ujęte w ulotce zatwierdzonej przez FDA obejmują leczenie dorosłych i dzieci z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w celu:

- rutynowej profilaktyki w celu zmniejszenia częstości epizodów krwawienia;
- leczenia na żądanie i kontrola epizodów krwawienia;
- okołooperacyjnego leczenia krwawienia;

zatem zasadniczo są zbieżne ze wskazaniem zatwierdzonym przez EMA.

Przeciwwskazania – nie stosować u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, na Altuviio® lub substancje pomocnicze Altuviio®.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w dokumencie

- Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. W przypadku wystąpienia objawów należy natychmiast przerwać stosowanie leku Altuviio® i rozpocząć odpowiednie leczenie.
- Zgłaszano występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnika VIII. Jeśli oczekiwane poziomy aktywności czynnika VIII w osoczu nie zostaną osiągnięte lub jeśli krwawienie nie zostanie opanowane odpowiednią dawką, należy wykonać badanie mierzące stężenie inhibitora czynnika VIII.

Działania/zdarzenia niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym (częstość występowania >10%) są bóle głowy i bóle stawów.

Ponieważ badania kliniczne są prowadzone w bardzo różnych warunkach, częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych leku nie można bezpośrednio porównywać z częstościami w badaniach klinicznych innego leku i mogą one nie odzwierciedlać częstości obserwowanych w praktyce. Bezpieczeństwo Altuviio® zostało ocenione u 159 wcześniej leczonych pacjentów (PTP) (134 dorosłych i 25 nastolatków) z ciężką hemofilią A (<1% endogennej aktywności FVIII lub mutacja genetyczna zgodna z ciężką hemofilią A), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Altuviio® w ramach rutynowej profilaktyki, leczenia na żądanie epizodów krwawienia lub postępowania okołoperacyjnego. Łącznie 152 (96%) pacjentów osiągnęło co najmniej 25 dni ekspozycji, a 115 (72%) pacjentów osiągnęło co najmniej 50 dni ekspozycji, przy medianie 53,0 (zakres 2–63) zarówno dla dni ekspozycji, jak i wstrzyknięć na pacjenta. Całkowita ekspozycja była monitorowana przez łącznie 151,5 osobolat. W badaniu w populacji pediatrycznej, bezpieczeństwo Altuviio® oceniano u 74 pacjentów płci męskiej w wieku <12 lat z ciężką hemofilią A, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Altuviio®. Sześćdziesięciu sześciu (89,2%) pacjentów osiągnęło co najmniej 50 dni ekspozycji, przy medianie 53,0 (zakres 3–72).

Działania niepożądane monitorowano łącznie przez 210,7 lat obserwacji w 2 zakończonych badaniach klinicznych w populacji pacjentów wcześniej leczonych. Działania niepożądane leku (ADR) zgłoszono u 79 (33,9%) z 233 pacjentów leczonych rutynową profilaktyką lub terapią na żądanie. Najczęstszymi ADR (>10%) u dorosłych i młodzieży były bóle głowy (20,1%) i bóle stawów (16,4%). U dzieci poniżej 12. roku życia gorączka (12,2%) była najczęstszym ADR (>10%). W badaniach nie wykryto inhibitorów FVIII i nie zgłoszono żadnych ADR w postaci anafilaksji.

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u $\geq 3\%$ pacjentów) u pacjentów leczonych Altuviio® w zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z czterech badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 85. Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 3\%$ u pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa [51].

Działania niepożądane wg klasyfikacji MedDRA	Działanie niepożądane leku	Liczba pacjentów n (%) N=233*
Zaburzenia układu nerwowego	Headache	35 (15%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	31 (13%)
	Ból kończyn	10 (4%)
	Ból pleców	9 (4%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	10 (4%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Wymioty	7 (3%)

* 233 osoby biorące udział w badaniach dotyczących dorosłych, młodzieży i dzieci.

U 1% (3/261) pacjentów biorących udział w długoterminowym badaniu bezpieczeństwa wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; u tych trzech pacjentów występowały wcześniej czynniki ryzyka.

U wszystkich badanych monitorowano przeciwciała neutralizujące (inhibitory) czynnika VIII w programie klinicznym. U żadnego z badanych nie rozwinęły się przeciwciała neutralizujące czynnik VIII.

14.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) zidentyfikowano 9 badań nieopublikowanych [37]-[38], [39], [40], [41], [42], [43], [44]-[45], [46], [47] dotyczących zastosowania efanezoktokogu alfa w leczeniu dzieci lub dzieci i dorosłych z hemofilią A. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Altuvect® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyki i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 86. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania efanezoktokogu alfa w leczeniu dzieci lub dzieci i dorosłych z hemofilią A.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[37]- [38]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT04398628 (ATHN Transcends) <u>Oficjalny tytuł badania:</u> ATHN Transcends: A Natural History Cohort Study of the Safety, Effectiveness, and Practice of Treatment in People With Non-Neoplastic Hematologic Disorders <u>Sponsor badania:</u> American Thrombosis and Hemostasis Network.	Badanie podłużne (longitudinalne), obserwacyjne, prospektywne, wieloramienne, wielośrodkowe, otwarte. Badanie dotyczy szerokiej populacji pacjentów z nienowotworowymi zaburzeniami hematologicznymi i krwawieniami, w tym pacjentów z hemofilią A. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 15 lat (do 7 lat w przypadku efanezoktokogu alfa) <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe dla modułu dotyczącego zastosowania efanezoktokogu alfa:</u> - profil bezpieczeństwa i tolerancja leku, mierzone na podstawie rocznego wskaźnika krwawień	Rekrutacja w toku	<u>Najważniejsze kryteria włączenia ogólne:</u> - dowolny wiek; - wrodzone lub nabyte nienowotworowe zaburzenie hematologiczne; lub - fenotyp krwawienia określony na podstawie skorygowanego pod względem wieku nieprawidłowego wyniku w skali ISTH Bleeding Assessment Tool z nieznaną diagnozą; lub - zaburzenie tkanki łącznej ze skłonnością do krwawienia określonego na podstawie skorygowanego pod względem wieku nieprawidłowego wyniku w skali ISTH Bleeding Assessment Tool. <u>Najważniejsze kryteria włączenia do populacji, zakwalifikowanej do stosowania produktu leczniczego Altuviiio® (efanezoktokog alfa):</u> - osoby z ciężką hemofilią A z początkową aktywnością FVIII mniejszą niż 1%. (Podczas gdy włączenie do udziału w	3000 osób (ogółem, we wszystkich wskazaniach)	Altuviiio® (efanezoktokog alfa)	Wrzesień 2020- grudzień 2035

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
		(ABR), liczby dawek stosowanych w leczeniu krwawienia, dawek podawanych podczas zabiegu okołoperacyjnego oraz zgłaszanych przez pacjenta wyników klinicznych (PRO) w tej populacji.		ATHN Transcends obejmuje <5% aktywności FVIII, ten proponowany moduł ograniczy rejestrację do osób z poziomem aktywności FVIII <1%); - wiek <18 lat; - niewystąpienie inhibitora FVIII w przeszłości; - płeć przy urodzeniu: męska, żeńska lub interseksualna; - uczestnicy mogą być narażeni na niefrakcjonowane składniki krwi, nie więcej niż jedną dawkę koncentratu FVIII innego niż efanezoktokog alfa i do trzech dawek efanezoktokogu alfa przed rejestracją; - potencjalni uczestnicy, u których wystąpiło krwawienie, będą kwalifikować się do udziału, jeśli spełnią wszystkie inne kryteria włączenia. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia do populacji, zakwalifikowanej do stosowania produktu leczniczego Altuviiio[®] (efanezoktokog alfa):</u> - niespełnienie wszystkich kryteriów włączenia; - jakakolwiek ekspozycja na składniki krwi lub produkty zastępcze FVIII, z wyjątkiem opisanych w kryteriach włączenia; - w przeszłości pozytywny wynik testu na obecność inhibitorów; - w przeszłości reakcje nadwrażliwości związane z podawaniem efanezoktokogu alfa; - jakakolwiek współistniejąca klinicznie istotna poważna choroba, która zdaniem			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				badacza czyniłaby uczestnika nieodpowiednim do włączenia; - obecność jakiegokolwiek dodatkowej diagnozy dziedzicznego zaburzenia krzepnięcia; - włączenie do równoczesnego klinicznego badania interwencyjnego leku; - przyjmowanie badanego produktu leczniczego w ciągu trzech miesięcy przed włączeniem do tego badania; - niemożność spełnienia wymogów badania; - inne, nieokreślone powody, które zdaniem badacza czynią uczestnika nieodpowiednim do włączenia.			
[39]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT06716814 (LIBERTY) <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multinational, Prospective, Open-label, Roll-over Study (LIBERTY) to Provide Post-trial Access to Treatment for Patients With Severe Haemophilia A Who Have Completed a Previous Trial With Efanesoctocog Alfa. <u>Sponsor badania:</u> Swedish Orphan Biovitrum	Badanie interwencyjne fazy III, jednoramienne, wieloosrodkowe, otwarte. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 52 tygodni. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - liczba iniekcji leku wymaganych do leczenia epizodu krwawienia; - całkowita dawka leku zużyta do leczenia epizodu krwawienia; - profil bezpieczeństwa; - roczny wskaźnik krwawień, w tym w zależności od typu krwawienia oraz lokalizacji.	Jeszcze brak rekrutacji	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - zdolność do wyrażenia świadomej zgody; - zgoda rodziców lub przedstawicieli prawnych jest wymagana w przypadku pacjentów, którzy nie ukończyli 18 lat lub nie są w stanie wyrazić zgody. Pacjenci, którzy nie ukończyli 18 lat, mogą wyrazić zgodę oprócz zgody rodziców/przedstawicieli prawnych, jeśli jest to właściwe; - pacjenci, którzy ukończyli jedno z wymaganych badań: Sobi.BIVV001-001, Sobi.BIVV001-003 lub LTS16294 i odnosili korzyści kliniczne z leczenia efanezoktokogiem alfa, zgodnie z oceną badacza; - chęć i zdolność pacjenta lub jego rodzica lub przedstawiciela prawnego do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z dziennika pacjenta w badaniu i do uzupełniania dziennika przez	78 osób	Efanezoktokog alfa (profilaktyka). Pacjenci, którzy ukończyli poprzednie badanie z zastosowaniem efanezoktokogu alfa, mogą kontynuować leczenie profilaktyczną dawką 50 IU/kg efanezoktokogu alfa raz w tygodniu.	Styczeń 2025- sierpień 2026

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				cały okres badania. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - wynik dodatni na obecność inhibitora (oceniony przez centralne laboratorium), zdefiniowany, jako $\geq 0,6$ jednostek Bethesda (BU)/ml, podczas wizyty początkowej; - aktualny lub planowany udział w jakimkolwiek interwencyjnym badaniu klinicznym podczas wizyty początkowej; - pacjenci niekwalifikujący się do udziału, niezależnie od powodu, według oceny badacza, w tym ze względu na stan zdrowia lub stan kliniczny, lub pacjenci potencjalnie narażeni na ryzyko nieprzestrzegania procedur badania.			
[40]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT06579144 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-label, Multicentre Study to Compare the Pharmacokinetics of Efanesoctocog Alfa Versus rFVIII Products, Damactocog Alfa Pegol or Turoctocog Alfa Pegol, After a Single Intravenous Dose of 50 IU/kg in a Fixed Sequence in Previously Treated Adults With Severe Haemophilia A. <u>Sponsor badania:</u> Swedish Orphan Biovitrum	Badanie interwencyjne fazy I, sekwencyjne, wielośrodkowe, otwarte. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> podanie pojedynczych dawek ocenianych interwencji; okres obserwacji do 1 miesiąca. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - farmakokinetyka; - profil bezpieczeństwa i tolerancja leków.	Jeszcze brak rekrutacji	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat włącznie w momencie podpisywania formularza świadomej zgody; - ciężka hemofilia A, zdefiniowana, jako <1 IU/dl ($<1\%$) endogennej aktywności FVIII, udokumentowana w historycznej dokumentacji medycznej z laboratorium klinicznego wykazująca $<1\%$ aktywności koagulacyjnej FVIII lub udokumentowany genotyp, o którym wiadomo, że powoduje ciężką hemofilię A; - uprzednie leczenie hemofilii A dowolnym wprowadzonym na rynek rekombinowanym i/lub osoczowym FVIII przez co najmniej 150 dni ekspozycji; - aktualnie otrzymywanie leczenia damoktokogiem alfa pegol lub turoktokogiem alfa pegol podczas badania	24 osób	Pacjenci leczenia damoktokogiem alfa pegol w czasie badania przesiewowego otrzymają jeden pojedynczy zastrzyk 50 IU/kg podczas wizyty 1, a następnie jedną pojedynczą dawkę 50 IU/kg efanezoktokogu alfa podczas wizyty 8. Pacjenci leczenia turoktokogiem alfa pegol w czasie	Listopad 2024 – kwiecień 2025

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę- cia/ zakończe- nia badania
				przesiewowego. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - w przeszłości jakiegokolwiek pozytywny wynik testu na obecność inhibitora, zdefiniowana, jako >0,6 jednostek Bethesda (BU)/ml w co najmniej dwóch kolejnych testach lub jakiegokolwiek wartość większa lub równa dolnej granicy czułości dla laboratoriów z granicami wykrywania inhibitora pomiędzy 0,7 a 1,0 BU/ml; wywiad rodzinny dotyczący inhibitorów nie wyklucza uczestnika; - dodatni wynik testu na obecność inhibitora FVIII (oceniony przez laboratorium centralne), zdefiniowany jako ≥0,6 BU/ml podczas badania przesiewowego.		badania przesiewowego otrzymają jeden pojedynczy zastrzyk 50 IU/kg podczas wizyty 1, a następnie jedną pojedynczą dawkę 50 IU/kg efanezoktokogu alfa podczas wizyty 8.	
[41]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT06716814 (PROTECT-ALT) <u>Oficjalny tytuł badania:</u> PROphylactic Efanesoctocog Alfa Therapy Evaluated for Critical Joint Health in Hemophilia A Treatment: The PROTECT-ALT Study. <u>Sponsor badania:</u> Sanofi.	Badanie obserwacyjne, kohortowe, wielośrodkowe. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 5 lat. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - zmiana wyniku w skali Hemophilia Joint Health Score (HJHS) dla wszystkich stawów; - zmiana rocznego wskaźnika krwawień dla leczonych i nieleczonych krwawień; - liczba stawów docelowych; - roczny wskaźnik krwawień, w tym w zależności od typu i	Rekrutacja w toku	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - uczestnicy w każdym wieku i z rozpoznaniem umiarkowanej do ciężkiej hemofilii A bez obecnego i/lub co najmniej od trzech lat niewykrywalnego inhibitora (<0,6 BU); - uczestnicy z umiarkowaną do ciężkiej hemofilii A zdefiniowaną, jako poziom FVIII ≤ 5%; - uczestnicy rozpoczynający profilaktyczne leczenie efanezoktokogiem alfa zgodnie ze standardem opieki nie więcej niż trzy miesiące przed datą włączenia; - uczestnicy w wieku 6 lat i starsi mogą przejść badania MRI (w razie potrzeby podane zostaną środki uspokajające i według uznania badacza); - uczestnicy mogą przejść badania	120 osób	Efanezoktokog alfa (Altuviiio®)	Listopad 2024-sierpień 2031

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
		lokalizacji oraz krwawień leczonych i nieleczonych; - liczba iniekcji leku wymaganych do leczenia epizodu krwawienia; - częstość iniekcji leku oraz roczny wskaźnik zużycia czynnika VIII przez pacjenta; - stopień przestrzegania zaleceń; - zmiana wyniku całkowitego i w poszczególnych domenach badania HEAD-US (Hemophilia Early Arthropathy Detection With Ultrasound); - liczba i odsetek stawów bez wcześniejszych uszkodzeń na początku badania, bez uszkodzeń stawów w badaniu USG stawów; - liczba i odsetek pacjentów bez uszkodzenia stawów w badaniu MRI; - odpowiedź hemostatyczna na leczenie; - liczba iniekcji leku wymaganych do utrzymania hemostazy w czasie okresu okołoperacyjnego; - całkowite zużycie efanezoktokogu alfa w trakcie okresu obserwacji; - szacunkowa utrata krwi w czasie okresu okołoperacyjnego; - liczba transfuzji krwi wymaganych do operacji; - długość hospitalizacji; - profil bezpieczeństwa; - rozwój inhibitora; - ocena jakości życia;		stawów; - decyzja lekarza o leczeniu uczestnika efanezoktokogiem alfa jest podejmowana przed i niezależnie od udziału w badaniu; - podpisana i opatrzona datą świadoma zgoda udzielona przez uczestnika lub przez prawnie dopuszczonego przedstawiciela uczestnika w przypadku uczestników poniżej wymaganego wieku przed podjęciem jakichkolwiek działań związanych z badaniem; - zgoda powinna zostać uzyskana w przypadku uczestników pediatrycznych zgodnie z lokalnymi przepisami. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - uczestnicy z zaburzeniami krzepnięcia innymi niż hemofilia A; - uczestnicy ze zdiagnozowanymi innymi znanymi zaburzeniami krzepnięcia; - uczestnicy obecnie otrzymujący terapię czynnikami i mający objawy zmniejszonej odpowiedzi na terapię FVIII; - uczestnicy z wyjściowym wynikiem PS większym niż 6 w obu kostkach dla każdego stawu; - uczestnictwo w innym równoległym klinicznym badaniu interwencyjnym lub przyjmowanie badanego produktu leczniczego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do tego badania; - uczestniczki będące w ciąży.			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- zmiana w liście aktywności hemofilowej u dorosłych pacjentów; - ocena nasilenia bólu; - liczba dni spędzonych na oddziale intensywnej opieki medycznej; - liczba wizyt na oddziale ratunkowym, liczba odbytych wizyt lekarskich.					
[42]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT05911763 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prospective, Observational, Multicenter Study of Effectiveness of Efanesoctocog Alfa on Long-term Joint Health in Patients With Hemophilia A. <u>Sponsor badania:</u> Sanofi.	Badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe, prospektywne. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 5 lat. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - zmiana rocznego wskaźnika krwawień do stawów, w tym dla leczonych i nieleczonych krwawień; - liczba stawów docelowych, wyleczonych i/lun z nawrotem; - zmiana wyniku w skali Hemophilia Joint Health Score (HJHS v2.1); - zmiana rocznego wskaźnika dowolnych krwawień, w tym krwawień w zależności od typu, lokalizacji, leczonych i nieleczonych; - odsetek pacjentów bez jakichkolwiek krwawień do stawów;	Rekrutacja w toku	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - rozpoznana hemofilia A; - pacjenci rozpoczynający leczenie efanezoktokogiem alfa zgodnie ze standardem opieki nie więcej niż miesiąc przed datą włączenia, na żądanie lub profilaktycznie; - pacjenci rozpoczynający leczenie efanezoktokogiem alfa z powodu operacji mogą również zostać włączeni tylko wtedy, gdy leczenie zostało przepisane podczas włączenia; - decyzja lekarza o leczeniu pacjenta efanezoktokogiem alfa jest podejmowana przed i niezależnie od udziału w badaniu; - podpisana i opatrzona datą świadoma zgoda udzielona przez pacjenta lub przez prawnie dopuszczonego przedstawiciela pacjenta w przypadku pacjentów poniżej wymaganego wieku przed podjęciem jakichkolwiek działań związanych z badaniem. Zgodę należy uzyskać w przypadku pacjentów pediatrycznych zgodnie z lokalnymi przepisami. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u>	200 osób	Efanezoktokog alfa (Altuvio [®]) stosowany w kohorcie A w profilaktyce a w kohorcie B w ramach leczenia na żądanie.	Czerwiec 2023- czerwiec 2028

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- roczne zużycie leku w przeliczeniu na pacjenta; - roczny wskaźnik iniekcji leku w przeliczeniu na pacjenta; - stopień przestrzegania zaleceń; - liczba iniekcji efanezoktokogu alfa wymaganych do leczenia epizodu krwawienia; - odsetek krwawień leczonych pojedynczą iniekcją efanezoktokogu alfa; - zmiana wyniku w Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US); - zmiana wyniku w badaniu Hemophilia Early Arthropathy Detection with Joint Tissue Activity and Damage (JADE) oraz ultrasonografii układu mięśniowo-szkieletowego (MSKUS) (JADE MSKUS); - ocena zmian w stawach w tym, hipertrofii itp.; - profil bezpieczeństwa; - ocena rozwoju inhibitora; - ocena jakości życia i wyników raportowanych przez pacjentów; - odpowiedź hemostatyczna na leczenie; - liczba iniekcji leku wymaganych do utrzymania hemostazy w czasie okresu okołoperacyjnego; - szacunkowa utrata krwi w czasie okresu okołoperacyjnego; - liczba transfuzji krwi wymaganych do operacji; - długość hospitalizacji;		- udział w badaniu produktu leczniczego badanego podczas wizyty rekrutacyjnej lub przyjmowanie badanego produktu leczniczego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; - aktualna diagnoza inhibitora FVIII, zdefiniowana jako miano inhibitora $\geq 0,60$ BU/ml.			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę- cia/ zakończe- nia badania
		- dawka leku wymagana do utrzymania hemostazy w czasie okresu okołoperacyjnego.					
[43]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT05817812 (FREEDOM) <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3b Open-label Study Evaluating Physical Activity and Joint Health in Previously Treated Patients ≥12 Years With Severe Haemophilia A Treated With Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein (Efanesoctocog Alfa) for 24 Months. <u>Sponsor badania:</u> Swedish Orphan Biovitrum	Badanie interwencyjne fazy IIIb, jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 24 miesięcy. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - zmiana wyniku aktywności ruchowej w kwestionariuszu International Physical Activity Questionnaire (IPAQ); - zmiana w średniej dziennej liczbie minut aktywności; - zmiana typu, częstości i czasu trwania, intensywności ćwiczeń (na podstawie danych z trackera i danych oszacowanych przez pacjenta); - zmiana średniej dobowej liczby kroków; - wystąpienia krwawień, bólu, urazów w zależności od wykonywanych ćwiczeń; - występowanie krwawień wpływających na codzienną aktywność; - zmiana wyniku w skali Haemophilia Joint Health Score (HJHS);	Aktywne, brak rekrutacji	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - uprzednie leczenie hemofilii A dowolnym dostępnym na rynku rekombinowanym i/lub osoczkowym FVIII przez co najmniej 150 dni ekspozycji; - otrzymanie profilaktycznego leczenia dowolnym dostępnym na rynku rekombinowanym i/lub osoczkowym FVIII lub emicizumabem zgodnie z lokalną rejestracją przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania; - posiadanie 12 miesięcy udokumentowanych danych dotyczących leczenia przed badaniem, dotyczących recept na leczenie profilaktyczne i 6 miesięcy danych, podczas których zbierano dane na temat epizodów krwawienia przed wizytą wyjściową; - chęć i zdolność do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta w badaniu i korzystania z dziennika we własnym smartfonie przez cały okres badania; - chęć i zdolność do korzystania z trackera aktywności dostarczonego przez sponsora w celu pomiaru aktywności fizycznej i tętna; - pacjenci będący w stanie i chętni do podawania efanezoktokogu alfa dożylnie w domu. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - poważne upośledzenie układu	93 osób	Efanezoktokog alfa dożylnie raz w tygodniu w dawce 50 IU/kg	Lipiec 2023-maj 2026.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- zmiana wyniku w Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US); - zmiana nasilenia artropatii hemofilowej; - występowanie stawów docelowych; - liczba epizodów krwawienia; - roczny wskaźnik krwawień; - średnie roczne całkowite zużycie efanezoktokogu alfa; - liczba dawek leku wymaganych do leczenia epizodu krwawienia; - nasilenie bólu; - ocena jakości życia; - ocena preferencji pacjenta odnośnie terapii; - profil bezpieczeństwa (w tym ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych); - ocena występowania inhibitora; - liczba i czas trwania wizyt w ramach opieki medycznej poza badaniem.		- mięśniowo-szkieletowego i/lub neurologiczne ograniczające ruchomość i sprawność fizyczną w stopniu, który według badacza czyni pacjenta nieodpowiednim do badania; - inne znane zaburzenia krzepnięcia oprócz hemofilii A; - w przeszłości i/lub aktualnie pozytywny wynik testu na inhibitor zdefiniowany jako $\geq 0,6$ BU/ml; - leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w dawce przekraczającej maksymalną dawkę określoną w ulotce informacyjnej w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; - systematyczne leczenie w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym chemioterapią i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi; - leczenie badanym produktem w ciągu 30 dni lub 5,5 okresu półtrwania przed badaniem przesiewowym, w zależności od tego, który okres jest dłuższy; - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym lub planowany duży zabieg ortopedyczny, który ma się odbyć w trakcie badania; - pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń dotyczących korzystania z monitora aktywności, podczas wizyty początkowej.			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[44]- [45]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT04644575, 2020-002215-22 (XTEND-ed) <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3 Open-label, Multicenter Study of the Long-term Safety and Efficacy of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN; BIVV001) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. <u>Sponsor badania:</u> Bioverativ, a Sanofi company.	Badanie interwencyjne fazy III, wieloramiennie, wielośrodkowe, otwarte. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 48 miesięcy. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - liczba pacjentów, u których rozwinął się inhibitor; - roczny wskaźnik krwawień, w tym w zależności od lokalizacji i typu krwawienia; - odsetek pacjentów, u których poziom czynnika VIII utrzymał się powyżej określonego poziomu aktywności; - liczba iniekcji i dawka efanezoktokogu alfa wykorzystana do leczenia epizodu krwawienia; - odsetek epizodów krwawienia leczonych pojedynczą dawką efanezoktokogu alfa; - ocena odpowiedzi na leczenie dla indywidualnych epizodów krwawienia; - ocena odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza; - roczny wskaźnik zużycia efanezoktokogu alfa; - roczny wskaźnik krwawień; - zmiana wyniku w skali Hemophilia Joint Health Score (HJHS); - ocena jakości życia;	Aktywne, brak rekrutacji	<u>Najważniejsze kryteria włączenia dla pacjentów w grupie A:</u> - uczestnicy, którzy ukończyli badania EFC16923, EFC16925, grupę B lub C bieżącego badania lub jakiejkolwiek inne potencjalne badanie z zastosowaniem efanezoktokogu; - płeć męska lub żeńska. <u>Najważniejsze kryteria włączenia dla pacjentów w grupie B lub C:</u> - uczestnicy z ciężką hemofilią A, zdefiniowaną jako <1 IU/dl (<1%) endogennej aktywności FVIII udokumentowanej albo przez centralne badanie laboratoryjne podczas badania przesiewowego, albo w historycznej dokumentacji medycznej z laboratorium klinicznego wykazującej <1% aktywności koagulacyjnej FVIII (FVIII:C) lub udokumentowany genotyp, o którym wiadomo, że powoduje ciężką hemofilię A; - uprzednie leczenie hemofilii A (profilaktycznie lub na żądanie) jakimkolwiek rekombinowanym i/lub pochodzącym z osocza FVIII lub krioprecypitatem przez co najmniej 150 dni ekspozycji lub 50 dni ekspozycji dla uczestników w wieku <6 lat; - liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ /μl podczas badania przesiewowego; - uczestnicy, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko wirusowi niedoboru odporności ludzkiej (HIV), co zostało wcześniej udokumentowane lub zidentyfikowane w wyniku badań przesiewowych, muszą mieć następujące	261 osób	Grupa A (pacjenci wcześniej leczeni efanezoktokogiem alfa): Uczestnicy tego ramienia będą nadal otrzymywać profilaktyczne leczenie efanezoktokogiem alfa raz w tygodniu przez łącznie 100 dni ekspozycji łącznie z badaniem nadrzędnego i tego badania. Uczestnicy będą mieli możliwość kontynuowania udziału w tym badaniu przez okres do 4 lat, chyba, że efanezoktokog alfa jest dostępny w sprzedaży w ich kraju uczestniczącym. Grupa B (pacjenci wcześniej nieleczeni efanezoktokogiem alfa): efanezoktokog alfa stosowany w ramach profilaktyki	Luty 2021- styczeń 2027.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- profil bezpieczeństwa (w tym częstość występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych); - farmakokinetyka; - ocena hemostatycznej odpowiedzi na leczenie; - liczba iniekcji efanezoktokogu alfa koniecznych do utrzymania hemostazy w czasie okołooperacyjnym dużego zabiegu operacyjnego; - liczba i rodzaj wykorzystanych komponentów krwi do transfuzji podczas okresu okołooperacyjnego; - szacunkowa utrata krwi podczas zabiegu chirurgicznego.		wyniki przed przystąpieniem do badania: liczba limfocytów CD4 >200 komórek/mm³ i ładunek wirusa <400 000 kopii/ml; - mężczyźni; - tylko dla ramienia B: uczestnicy z Chin; - tylko dla ramienia C: planowana poważna operacja w ciągu 6 miesięcy od dnia 1. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia dla ramienia A:</u> - wynik dodatni na obecność inhibitora (zdefiniowany jako ≥0,6 jednostek Bethesda (BU)/ml); - udział w innym badaniu. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia dla pacjentów w grupie B lub C:</u> - każda współistniejąca klinicznie istotna choroba wątroby, która zdaniem badacza uczyniłaby uczestnika nieodpowiednim do włączenia do badania. Może to obejmować, ale nie ogranicza się do marskości wątroby, nadciśnienia wrotnego i ostrego zapalenia wątroby; - poważne aktywne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (inne niż przewlekłe zapalenie wątroby lub HIV) obecne w ciągu 30 dni od badania przesiewowego; - inne znane zaburzenia krzepnięcia oprócz hemofilii A; - w przeszłości reakcja nadwrażliwości lub anafilaksji związana z jakimkolwiek produktem FVIII; - w przeszłości dodatni wynik testu na		dożylnie, raz w tygodniu przez 52 tygodnie. Grupa C (pacjenci wcześniej nieleczeni efanezoktokogiem alfa przed planowanym dużym zabiegiem operacyjnym): Do grupy tej należą uczestnicy w każdym wieku, u których rozpocznie się profilaktyczne leczenie efanezoktokogiem alfa raz w tygodniu i którzy przejdą planową poważną operację po co najmniej 6 początkowych dniach ekspozycji na efanezoktokog alfa oraz w ciągu 26 tygodni od dnia 1. Po 52 tygodniach leczenia w grupie C uczestnicy będą mogli przejść do grupy A.	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				obecność inhibitora (na FVIII) zdefiniowanego jako $\geq 0,6$ BU/ml lub jakiegokolwiek wartość większa lub równa dolnej granicy czułości dla laboratoriów z granicami wykrywania inhibitora między 0,7 a 1,0 BU/ml lub kliniczne objawy lub symptomy zmniejszonej odpowiedzi na podanie FVIII. Wywiad rodzinny dotyczący inhibitorów nie wyklucza uczestnika; - pozytywny wynik testu na obecność inhibitora (FVIII), zdefiniowany jako $\geq 0,6$ BU/ml podczas badania przesiewowego; - leczenie kwasem acetylosalicylowym lub lekami przeciwplatekcyjnymi, które nie są niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; - leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w dawce większej niż maksymalna dawka określona w lokalnych ulotkach informacyjnych dotyczących przepisywania leków, w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym; - leczenie systemowe w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym chemioterapią i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem leczenia wirusa zapalenia wątroby typu C [HCV] lub HIV); - stosowanie emicizumabu w ciągu 20 tygodni przed badaniem przesiewowym; - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym.			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[46]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT06530030 (ACTIVIITY) <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prospective, Observational Study of the Impact of Efanesoctocog Alfa (ALTUVIIIIO®) on Goal Attainment and Physical Activity in People With Moderate or Severe Hemophilia A. <u>Sponsor badania:</u> Sanofi.	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, kohortowe, prospektywne. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 12 miesięcy. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - ocena liczby osiągniętych celów leczenia w poszczególnych punktach czasowych badania; - ocena aktywności dziennej, w tym: liczby kroków, dziennego ekwiwalentu metabolicznego zadań, intensywności codziennej aktywności; - nasilenie bólu; - ocena aktywności w hemofilowej liście aktywności (Hemophilia Activities List; HAL); - zmiana w liczbie opuszczonych godzin w szkole/pracy; - zmiana produktywności; - zmiana wyniku w skali Hemophilia Joint Health Score (HJHS); - średnie tygodniowa i miesięczna zmiana aktywności; - profil bezpieczeństwa; - odsetek opuszczonych dawek leku; - odsetek pacjentów raportujących epizody krwawienia podczas leczenia;	Jeszcze brak rekrutacji	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - podczas rekrutacji nowo rozpoczynana terapia profilaktyczna efanezoktokogiem alfa zgodnie ze zwykłą praktyką kliniczną, ze stosowaniem efanezoktokogu alfa rozpoczętym w ciągu 6 miesięcy od wizyty rekrutacyjnej; - rozpoznanie umiarkowanej (aktywność endogennej FVIII między 1% a 5% normy) lub ciężkiej (aktywność endogennej FVIII <1% normy) hemofilii A; - wiek od 12 do 50 lat w momencie rekrutacji włącznie; - dostęp do urządzenia typu smartfon (wersja Androida 12.0 lub nowsza; lub iOS 13 lub nowsza) z funkcją Bluetooth 4.0 (minimalna) lub 5.0 (zalecana) w celu zapewnienia zgodności z urządzeniem do śledzenia aktywności fizycznej; - dostępu do Internetu w domu, w celu elektronicznej oceny wyników zgłaszanych przez pacjenta (ePRO)/dziennika; - chęć korzystania z urządzenia do śledzenia aktywności. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - wynik dodatni na obecność inhibitora (zdefiniowany jako miano inhibitora $\geq 0,60$ BU/ml); - stosowanie efanezoktokogu alfa w profilaktyce w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania.	35 osób	Efanezoktokog alfa (Altuviiiio®) w profilaktyce.	Październik 2024-lipiec 2026.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- liczba dawek leku zużyta przez pacjenta w celu leczenia krwawień.					
[47]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT06752850 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A 12-month, Interventional, Open-label, Phase 4 Study in Europe (SHINE) to Investigate the Course of Synovial Hypertrophy as Detected by Joint Ultrasound and MRI in Patients With Haemophilia A on Efanesoctocog Alfa Prophylaxis. <u>Sponsor badania:</u> Swedish Orphan Biovitrum.	Badanie interwencyjne, wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramiennie, fazy IV. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 12 miesięcy (+12 dni obserwacji po ostatniej dawce leku). <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - wczesne wykrywanie artropatii hemofilowej za pomocą ultrasonografii (HEAD-US) – zmniejszenie wyniku w domenie przerostu błony maziowej. - wzrost wyniku w zakresie przerostu błony maziowej w badaniu HEAD-US (wczesne wykrywanie artropatii hemofilii za pomocą ultrasonografii); - nasilenie bólu; - ocena funkcjonowania fizycznego, jakości życia związanej ze zdrowiem, mobilności, - zmiana rocznego wskaźnika krwawień, w tym do stawów, spontanicznych czy pourazowych; - zmiana wyniku w skali Hemophilia Joint Health Score (HJHS); - profil bezpieczeństwa;	Rekrutacja w toku	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - zdolność do wyrażenia podpisanej świadomej zgody na udział w badaniu, która obejmuje przestrzeganie wymogów i ograniczeń wymienionych w formularzu świadomej zgody (ICF) i w protokole. - Zgoda rodziców lub przedstawicieli prawnych jest wymagana w przypadku pacjentów w wieku <18 lat lub niezdolnych do wyrażenia zgody, lub zgodnie z lokalnymi przepisami. Pacjenci w wieku <18 lat powinni wyrazić zgodę oprócz zgody rodziców/przedstawicieli prawnych; - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥12 lat, u których zdiagnozowano umiarkowaną lub ciężką hemofilię A (zdefiniowaną jako ≤5% prawidłowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII) w momencie podpisania ICF; - pacjentka kwalifikuje się do udziału, jeśli nie jest w ciąży w momencie włączenia do badania i nie planuje zajścia w ciążę w trakcie badania; - kobiety w wieku rozrodczym z ujemnym wynikiem wysoce czułego testu ciążowego z surowicy podczas wizyty przesiewowej; - pacjenci leczeni profilaktycznie zgodnie z lokalną praktyką dowolnym dostępnym na rynku produktem FVIII lub emicizumabem przez ≥12 miesięcy przed wizytą bazową; - co najmniej jeden kwalifikujący się staw docelowy(kostka, łokieć, kolano);	35 osób	Efanezoktokog alfa 50 jm/kg, 1x w tygodniu, dożylnie.	Grudzień 2024- grudzień 2026.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- ocena preferencji leczenia z zastosowaniem dedykowanego kwestionariusza.		- dokumentacja medyczna z ostatnich 12 miesięcy dotycząca leczenia przed badaniem w tym recept na hemofilię i leczonych epizodów krwawienia przed wizytą bazową; - chęć i zdolność pacjenta lub jego prawnie wyznaczonego przedstawiciela do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z dziennika pacjenta w badaniu i do uzupełniania dziennika przez cały okres badania. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - zaburzenia krzepnięcia krwi inne niż hemofilia ; - stosowanie efanezoktokogu alfa przed badaniem; - pozytywny wynik testu na wytworzenie inhibitora (oceniony przez lokalne laboratorium) z wizyty przesiewowej, zdefiniowany jako $\geq 0,6$ jednostek Bethesdy (BU)/ml; - w przeszłości występowanie inhibitora bez skutecznej indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) Skuteczna ITI jest definiowana jako: x Ujemne miano inhibitora ($< 0,6$ BU/ml); X Odzysk FVIII $> 66\%$ oczekiwanego; X Okres półtrwania FVIII ≥ 6 godzin; - ITI wykonane w ciągu ostatnich 2 lat przed wizytą bazową; - leczenie dowolnym z zabronionych leków towarzyszących, zgodnie z protokołem; - planowany duży zabieg ortopedyczny w dowolnym kwalifikującym się stawie docelowym w trakcie trwania badania; - pacjenci nie kwalifikują się do udziału w			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				badaniu, jeśli nie mogą przejść oceny rezonansem magnetycznym podczas wizyty wyjściowej; - pacjenci ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - pacjenci niekwalifikujący się do udziału w badaniu, niezależnie od przyczyny, według oceny badacza, w tym ze względu na stan zdrowia lub stan kliniczny, lub pacjenci potencjalnie narażeni na nieprzestrzeganie procedur badania; - włączenie do równoczesnego badania klinicznego interwencyjnego lub przyjmowanie badanego produktu leczniczego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.			

BU - jednostki Bethesda; FVIII – czynnik krzepnięcia VIII.

14.8. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 87. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie			Badanie XTEND-1 [9]-[26]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*(ta sama populacja z ciężką hemofilią A)
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*
		Nie	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	*
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	

Pytanie			Badanie XTEND-1 [9]-[26]
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

14.9. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 88. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Badanie XTEND-Kids [1]-[8]	Badanie Lissitchkov i wsp. 2023 [27]-[28]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) (np. ze względu na kategorię wiekową)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	7 punktów	5 punktów

14.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 89. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Álvarez Román 2024 [34]-[35] oraz Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33] (oparte na tym samym szerokim przeglądzie baz)	
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Prawdopodobnie TAK (zaznaczono, że przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA)	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	Prawdopodobnie TAK (zaznaczono, że przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA)	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	Prawdopodobnie TAK (zaznaczono, że przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA)	
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Álvarez Román 2024 [34]-[35] oraz Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33] (oparte na tym samym szerokim przeglądzie baz)	
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE dotyczy	
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.11. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 90. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza
Klasyfikacja stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych wg NCI (ang. <i>National Cancer Institute</i>) CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)	Skala oceny stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne zdarzenia niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane zdarzenia niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne zdarzenia niepożądane. 4 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zakończone śmiercią. Źródło: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
Kwestionariusz Euro-Quality of Life Questionnaire - EuroQoL-5D (EQ-5D)	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQoL-5D</i> (EQ-5D) obejmuje 2 części: A. opisową, która obejmuje ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykłe czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. B. wizualną skalę analogową (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia. Źródło: https://euroqol.org/
Kwestionariusz Haemophilia Quality of Life Questionnaire (Haem-A-QoL)	Haem-A-QoL to zwalidowany kwestionariusz zaprojektowany w celu oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia u dorosłych chorych na hemofilię A. Kwestionariusz ten zawiera 10 domen (46 pytań). Wynik kwestionariusza Haem-A-QoL mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. 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 Źródło: von Mackensen S, Gringeri A, Ravera S, et al. Validation of the Haemophilia-Specific Quality of Life Questionnaire for adult patients with haemophilia (Haem-A-QoL). <i>Haematologica</i> 2005;90: Suppl 2:115-116. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. <i>Haemophilia</i> 2015;21:578-584.
Skala do oceny odpowiedzi na krwawienia International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)	Odpowiedź na leczenie krwawienia jest oceniana w 4-punktowej skali ISTH jako: - doskonała (całkowita ulga w bólu/całkowite ustąpienie objawów krwawienia); - dobra (znaczna ulga w bólu/poprawa objawów krwawienia); - umiarkowana (niewielka ulga w bólu/poprawa objawów krwawienia); - brak odpowiedzi (brak lub minimalna poprawa/pogorszenie stanu pacjenta). W badaniach dla efanezoktokogu alfa ocenę przeprowadzono około 72 godziny po początkowym leczeniu epizodu krwawienia. Epizod krwawienia zdefiniowano jako epizod, który rozpoczął się od pierwszego objawu krwawienia i zakończył się nie później niż 72 godziny po ostatnim leczeniu krwawienia, w którym wszelkie objawy krwawienia w tym samym miejscu lub wstrzyknięcia ≤72 godziny od siebie były uważane za ten sam epizod krwawienia. Źródło: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161495?tab=result
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) to system wiarygodnych i precyzyjnych miar stanu zdrowia zgłaszanego przez uczestników. Inicjatywa PROMIS jest częścią celu Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH) polegającego na opracowaniu systemów wspierających finansowane przez NIH badania we wszystkich instytutach i ośrodkach. Miary PROMIS obejmują zdrowie fizyczne, psychiczne i społeczne i mogą być stosowane w przypadku wielu chorób przewlekłych. Kwestionariusze te wykorzystują 5-punktową skalę odpowiedzi Likerta lub 11-punktową skalę ocen numerycznych z okresem przypominania wynoszącym ostatnie 7 dni. Narzędzie PROMIS Pain Intensity ocenia intensywność bólu w 5-stopniowej skali Likerta.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza
	Źródło: [1] (protokół do badania XTEND-Kids) https://en.wikipedia.org/wiki/Patient-Reported_Outcomes_Measurement_Information_System
Skala HJHS	Funkcja stawów oceniana na podstawie badania fizykalnego stawów przeprowadzonego przez doświadczonego pracownika służby zdrowia jest często stosowana jako główny wynik w przypadku artropatii hemofilowej. Hemophilia Joint Health Score (HJHS) to funkcjonalna miara zdrowia stawów oceniająca stawy skokowe, kolanowe i łokciowe (zgięcie, wyprost, zakres ruchu, siłę mięśni, obrzęk, czas trwania obrzęku, trzeszczenie, ból i zanik mięśni) oraz ogólny chód. Ocenę przeprowadza pracownik służby zdrowia przeszkolony w zakresie stosowania miar antropometrycznych. Trafność konstrukcyjna: skala HJHS wykazuje dobrą zdolność do rozróżniania znanych grup pacjentów, na przykład: - z ciężką vs. umiarkowaną vs. łagodną hemofilią; - leczonych profilaktycznie vs. nieleczonych profilaktycznie. Niższy wynik oznacza lepszy stan stawów. Koreluje odpowiednio ze wskaźnikami krwawienia ($rs=0,50$) i ogólną oceną zdrowia stawów przez lekarza ($rs=0,42$). Koreluje dobrze ze zmianami radiograficznymi. Źródło: [9] (protokół do badania XTEND-1) https://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-joint-health-score-hjhs/

14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 91. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 92. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [81].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 93. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [107].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT),	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 94. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Referencja		
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna
		Wybrana z odmiennej populacji
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
		Raportowanie przez samego chorego
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak
		Nie
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
		Brak opisu
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych
		Brak informacji

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 95. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 96. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDACTED]

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	EFANEZOKTOKOG ALFA (PRODUKT LECZNICZY ALTUVOCT®) W LECZENIU I PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HEMOFILIĄ A. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	
Tytuł Analizy klinicznej:	EFANEZOKTOKOG ALFA (PRODUKT LECZNICZY ALTUVOCT®) W LECZENIU I PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HEMOFILIĄ A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Analiza Problemu Decyzyjnego: marzec 2025 Analiza kliniczna: marzec 2025

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku[82]	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: marzec 2025). Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: marzec 2025).
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz.2.8, 2.9 oraz w rozdz. 5.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4, rozdz. 5.3 i 5.4.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5.2, 5.3 i 5.4, <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 5 (uzasadnienie wyboru komparatora).
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1 oraz 14.2.

4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 oraz Streszczenie.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7 i rozdz. 14.6.
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.

14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	EFANEZOKTOKOG ALFA (PRODUKT LECZNICZY ALTUVOC [®]) W LECZENIU I PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HEMOFILIĄ A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	marzec 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.

• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.11; rozdz. 14.12.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).

<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Nie dotyczy; nie zidentyfikowano badań RCT.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.8.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 5.3, 5.4 i rozdz 8, rozdz. 10.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano badań RCT dla wnioskowanej interwencji.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.12 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tylko w ramach zidentyfikowanego przeglądu systematycznego 5.4.1.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.

<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.5.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie przeprowadzono własnej meta-analizy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie przeprowadzono własnej meta-analizy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie przeprowadzono własnej meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 5.3 i 5.4 na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 5.3 i 5.4 na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.3 i 5.4 na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 5.3 i 5.4 na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję.	Nie dotyczy – nie było takiej możliwości.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),	Tak, rozdz. 5.3 i 5.4 na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim.

porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).	
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Tak, rozdz. 5.3 i 5.4 na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim.
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Tak, rozdz. 5.3 i 5.4 na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim; rozdz. 9 oraz 10.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7 i 8.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7 i 8.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7 i 8.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 7 (również uwzględniono populację dorosłych).
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Nie, rozdz. 14.1.
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Tak, rozdz. 7.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie uzyskano dostępu do PSUR
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Tak, rozdz. 7 (również uwzględniono populację dorosłych).
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Tak, rozdz. 5.
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Nie dotyczy.
Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?	Tak, rozdz. 5.4.
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?	Szczegółowe dane wejściowe do meta-analizy i porównań znajdują się zidentyfikowanym opracowaniu Klamroth i wsp. 2024 [31]–[33]
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Szczegółowe dane wejściowe do meta-analizy i porównań znajdują się zidentyfikowanym opracowaniu Klamroth i wsp. 2024 [31]–[33]
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Szczegółowe dane wejściowe do meta-analizy i porównań znajdują się zidentyfikowanym opracowaniu Klamroth i wsp. 2024 [31]–[33]
Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?	Szczegółowe dane wejściowe do meta-analizy i porównań znajdują się

	zidentyfikowanym opracowaniu Klamroth i wsp. 2024 [31]-[33]
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	W zidentyfikowanych referencjach nie podano informacji o sposobie postępowania z utraconymi danymi.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 5.4 (naiwne zestawienie wyników)
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.