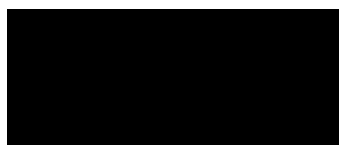




**EFANEZOKTOKOG ALFA (PRODUKT LECZNICZY ALTUVOCT®)
W LECZENIU I PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ
U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HEMOFILIĄ A**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, marzec 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego 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 problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swędzisz 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	14
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	15
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	17
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA HEMOFILII A.....	18
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG HEMOFILII A	19
2.4. DIAGNOSTYKA HEMOFILII A	21
2.5. ROKOWANIE W HEMOFILII A.....	24
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z HEMOFILIĄ A.....	26
2.7. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII A I OBCIĄŻENIE CHOROBA	29
2.8. METODY LECZENIA HEMOFILII A	35
2.9. WYTTCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ DOTYCZĄCE LECZENIA HEMOFILII A.....	46
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ A	48
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	52
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	61
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	65
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	67
6.1. EFANEZOKTOKOG ALFA I KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	67
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	69
7. BIBLIOGRAFIA	73
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	78
9. ANEKS	79
9.1. SZCZEGÓŁOWA ANALIZA ZIDENTYFIKOWANYCH WYTTCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ, DOTYCZĄCYCH LECZENIA HEMOFILII A	79
9.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ALTUVOC [®]	91
9.3. CHARAKTERYSTYKI KOMPARATORÓW DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	96
9.4. ZESTAWIENIE WYNIKÓW ANKIET DOTYCZĄCYCH EPIDEMIOLOGII I METOD LECZENIA W POLSCE HEMOFILII A U DZIECI, UZYSKANYCH OD EKSPERTÓW	106
9.5. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTTCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	109

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABR	ang. <i>Anula bleeding rate</i> ; Roczny wskaźnik krwawień
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> ; Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
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 do spraw Leków
EQ-5D-3L	ang. <i>EuroQoL 5-Dimension 3-Level</i> ; Pięciowymiarowy, trzypoziomowy kwestionariusz do oceny jakości życia
FVIII	ang. <i>Factor VIII</i> ; VIII czynnik krzepnięcia
FVIII:	Aktywność koagulacyjna czynnika krzepnięcia VIII
FIX	ang. <i>Factor IX</i> ; IX czynnik krzepnięcia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	Ludzki wirus nabytego niedoboru odporności
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IQR	Rozstęp międzykwartylowy
IU	ang. <i>International unit</i> ; Jednostki międzynarodowe
MRI	Magnetyczny rezonans jądrowy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Jakość życia
rFVIII	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
SHL	ang. <i>Short half-life</i> ; Krótki okres półtrwania (odnosi się do czynników krzepnięcia o krótkim okresie półtrwania)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia (interwencja) wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WFH	World Federation of Hemophilia
VWD	Choroba von Willebranda
VWF	Czynnik von Willebranda

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [1]) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokogu alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [2].

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą 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)” [2];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®]), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [1];

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią:

- rekombinowane koncentraty czynnika VIII – oktokog alfa;
- emicizumab.

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie): z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz profilu bezpieczeństwa.

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Kluczowe informacje na temat objawów, przebiegu, rokowania i jakość życia pacjentów z hemofilią A

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 [3], [4], [5].

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 ≥40%, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu czynnika VIII) – łagodna [3].

Stawy są głównym miejscem krwawienia i stanowią najbardziej charakterystyczny objaw ciężkiej hemofilii. Krwawienia są najczęściej następstwem niewielkich urazów i są zlokalizowane w stawach kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych; w dalszym przebiegu choroby dominują krwawienia samoistne. Konsekwencją wystąpienia epizodu krwawienia np. do stawu może być nawracanie krwawień w obrębie tego samego stawu (stawu docelowego, ang. *target joint*), co pociąga za sobą narastanie

zmian destrukcyjnych, charakteryzujących się nieodwracalnym uszkodzeniem (zwyrrodnieniem) stawów (artropatią hemofilową), niepełnosprawnością fizyczną i przewlekłym bólem [3], [4], [5], [7].

Do szczególnie niebezpiecznych krwawień zalicza się **krwawienie wewnątrzczaszkowe**, które mogą prowadzić nawet do zgonu [5]. Występowanie krwotoku wewnątrzczaszkowego u chorych na hemofilię oszacowano na 0,23% i 0,74% rocznie w populacji dzieci i młodych dorosłych w ciągu całego życia [14].

Jednak pomimo poprawy oczekiwanej długości życia wraz z wprowadzeniem do leczenia koncentratów czynnika VIII, hemofilia to nadal choroba zagrażająca życiu i generuje znaczne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia. Wśród badań podających współczynniki HR lub standaryzowane współczynniki śmiertelności dla hemofilii A, w porównaniu ze śmiertelnością dla populacji ogólnej, współczynniki te wahały się od 0,9 do 2,2 dla wszystkich stopni zaawansowania choroby i od 2,2 do 8,2 w przypadku ciężkiej hemofilii, w tym u osób z zakażeniem HIV i/lub HCV/HBV [18].

Narodziny dziecka z hemofilią całkowicie zmieniają życie rodziny. Występowanie krwawień może w znaczący sposób wpływać na codzienne funkcjonowanie chorych i ich opiekunów, zmuszając pacjenta do zmiany stylu życia ukierunkowanego na unikanie ewentualnych epizodów krwawienia [27]. U noworodków i niemowląt ryzyko krwawienia może być stosunkowo niewielkie, ale dziecko w miarę jak rośnie i rozwija się wykazuje coraz wyższy stopień aktywności ruchowej i co za tym idzie - wzrost ryzyka krwawień [27]. Rodzicom chorych dzieci towarzyszy ciągle troska o dziecko, by nie zrobiło sobie krzywdy, aby nie zdarzył się wypadek, uderzenie, upadek bądź inna sytuacja, która mogłaby doprowadzić do krwawienia [26]. **U osób w każdym wieku i z każdym stopniem zaawansowania hemofilii A znaczna liczba stawów, w których zdarzają się epizody krwawień, jest bezpośrednio związana z niską jakością życia związaną ze zdrowiem, upośledzoną produktywnością pracy i bólem [19]. Osoby z hemofilią A częściej stosują leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne i przeciwłukowe niż osoby bez hemofilii [22].**

Im wyższy poziom czynnika VIII, tym niższe ryzyko krwawień - na każdy 1% wzrostu poziomu ekspresji czynnika krzepnięcia, średni roczny wskaźnik krwawień zmniejszył się o 3,9%, zatem **w terapii kluczowe znaczenie ma utrzymanie poziomu czynnika VIII na możliwie najwyższym poziomie [23].**

Epidemiologia hemofilii A

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 [40].

W Polsce, łączna częstość występowania hemofilii A szacowana jest na 1 : 10 000 męskich urodzeń, a ciężka postać hemofilii A dotyczy około 40-60% wszystkich przypadków hemofilii A [9], [24], [25].

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. [REDAKTED]

[REDAKTED] **Od 2021 roku wszyscy chorzy otrzymywali rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII [7], [68], [42], [43].**

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie hemofilii typu A do grona **chorób rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób [62].**

Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [63].**

Metody leczenia hemofilii A

Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią A lub B w profilaktyce i w leczeniu krwawień jest uzupełnianie niedoboru brakującego czynnika krzepnięcia. Ogólne zasady postępowania substytucyjnego sprowadzają się do:

- wyboru odpowiedniego preparatu;
- ustalenia właściwej dawki, tak aby po przetoczeniu aktywność brakującego czynnika w osoczu biorcy wzrosła do poziomu zapewniającego hemostazę;
- powtarzania przetoczeń w odpowiednich odstępach czasu [9].

W leczeniu ciężkiej hemofilii A stosuje się koncentraty niedoborowego czynnika krzepnięcia VIII (terapia substytucyjna). Koncentraty te podaje się w celu:

- profilaktyki występowania krwawień;
- zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie „na żądanie”).

Według aktualnego programu lekowego B.15, w ramach którego są refundowane preparaty zawierające FVIII w populacji pediatrycznej, rozróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotna profilaktyka krwawień dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii A lub wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia. Wtórna profilaktykę krwawień prowadzi się u dzieci chorych na hemofilię A lub B od 1. dnia życia do ukończenia 18. życia, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów [9], [64].

Do leków hemostatycznych stosowanych u chorych na hemofilię A należą:

- koncentraty FVIII:
 - wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczopochodne czynniki krzepnięcia);
 - rekombinowane koncentraty FVIII (wytwarzane metodami inżynierii genetycznej) o standardowym czasie [okresie] biologicznego półtrwania (ang. *standard half-life*, SHL);
 - rekombinowane koncentraty FVIII o przedłużonym czasie [okresie] biologicznego półtrwania (ang. *extended half-life*, EHL);
- emicizumab;
- desmopresyna (ang. *1-deamino-8-D-arginino wazopresyna*; DDAVP);
- leki wspomagające: kwas traneksamowy i miejscowe środki hemostatyczne;
- w fazie badań i rejestracji – terapia genowa [3], [9].

Celem postępowania terapeutycznego jest umożliwienie chorym na hemofilię prowadzenia zdrowego trybu życia i aktywności fizycznej, o jakości porównywalnej z ludźmi zdrowymi.

Program lekowy B.15, w ramach którego są w Polsce refundowane czynniki krzepnięcia w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A zezwala w profilaktyce pierwotnej i wtórnej na stosowanie dawek koncentratów FVIII w zależności od wyników indywidualnej analizy farmakokinetyki brakującego czynnika krzepnięcia oraz od aktualnej aktywności ruchowej chorego dziecka. W przypadku wystąpienia krwawienia u pacjenta w trakcie profilaktyki interwencyjnej należy stosować ten sam preparat VIII czynnika krzepnięcia co w profilaktyce [9].

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; w wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda [3], [7].

U pacjentów z ciężką hemofilią A zaleca się profilaktykę koncentratami czynnika krzepnięcia (standardowymi lub o wydłużonym okresie półtrwania) w dawce i odstępie dawkowania (zależnym od właściwości farmakokinetycznych koncentratu czynnika

krzepnięcia), które zapewniają wystarczającą aktywność czynnika krążącego we krwi, aby zapobiec krwawieniu do stawów oraz krwawieniu samoistnemu i przełomowemu, a także by zachować funkcję układu mięśniowo-szkieletowego w oparciu o indywidualne potrzeby i styl życia [3], [7].

Coraz powszechniejsza jest świadomość i dowody na to, że minimalne poziomy czynnika krzepnięcia wynoszące 1–3 IU/dl (1%–3%) są niewystarczające, aby całkowicie zapobiec krwawieniom u wszystkich osób z hemofilią i umożliwiają sporadyczne krwawienia kliniczne i subkliniczne, co skutkuje stopniowym postępowaniem choroby stawów w ciągu całego życia [7], [32], [34].

Standardem postępowania w tej grupie pacjentów jest profilaktyka oparta na **wyniku indywidualnej analizy farmakokinetyki czynnika krzepnięcia stosowanego u danego pacjenta**. W wytycznych praktyki klinicznej, pacjentom z ciężką hemofilią A zaleca się profilaktykę koncentratami czynnika krzepnięcia (o standardowym lub przedłużonym czasie półtrwania) według ich indywidualnych potrzeb i stylu życia, w dawkach i odstępach między dawkami, które pozwalają na wystarczającą aktywność niedoborowego czynnika przez cały czas, aby zapobiec wylewom krwi do stawów oraz krwawieniom samoistnym i przełamującym [3], [9]. **Indywidualizacja terapii substytucyjnej w hemofilii jest wciąż jedną z największych potrzeb i wyzwań w hemofilii A [3].**

Wyższe poziomy minimalne czynnika VIII mogą wymagać większych dawek lub częstszych wstrzyknięć koncentratów czynników krzepnięcia [3], [7], [32], [34], [29], [30], [31].

Najmłodsi chorzy z hemofilią A wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu FVIII nawet co drugi dzień; dla pacjentów bardzo istotny jest dostęp do naczyń obwodowych, co jest obciążające szczególnie dla najmłodszych chorych i ich opiekunów. Konieczność tak częstego podawania dożylnego leku może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i niską oceną jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Włączenie do terapii koncentratów FVIII o wydłużonym czasie półtrwania pozwala na rzadsze ich podawanie jak również na poprawę wyników leczenia [3], [9].

Wybór produktu zastępującego czynnik krzepnięcia musi być podejmowany wspólnie z osobą chorą na hemofilię i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym, a droga podania (np. poprzez port dożylny lub zwykłe wkłucie) uzależniona od łatwości dostępu żylnego, współpracy dziecka, możliwości technicznych i warunków socjalnych [32].

Niezaspokojone potrzeby pacjentów pediatrycznych z hemofilią A

W badaniach przeprowadzonych w krajach europejskich wykazano, że większość osób z hemofilią A powstrzymuje się od aktywności takich jak sport i podróże, ze względu na zdrowie stawów, a około połowa zgłasza regularne krwawienia i/lub bóle stawów, pomimo deklarowanego przez nich przestrzegania zalecanego schematu leczenia [19], [45]. Podobnie w Polsce - u niektórych dzieci pomimo profilaktyki dostosowanej do ich trybu życia i zgodnej z możliwościami, które stwarza Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia B.15, dochodzi do nawracających wylewów do stawów, co powoduje stopniowe narastanie artropatii hemofilowej, generując konieczność przeprowadzenia synovektomii, czyli usunięcia lub destrukcji przerośniętej błony maziowej [9]. **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 [12]. Utrzymywanie poziomu FVIII na poziomie ≥ 40 IU/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 FVIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego, co pozwoli na redukcję krwawień klinicznych, jak i nieklinicznych dla pacjenta a także umożliwi prowadzenie standardowego trybu życia, bez ograniczeń aktywności fizycznej.**

Profilaktyka za pomocą terapii FVIII 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 FVIII jest preferowana w wielu sytuacjach, takich jak krwawienia przełomowe, zabiegi chirurgiczne i niektóre aktywności fizyczne. Zatem istnieje istotna potrzeba wprowadzenia terapii

niewymagających specjalnego dostosowywania dawki na podstawie badań farmakokinetycznych, co nie wiązałoby się z dodatkowymi wkluciami, podnoszącymi koszty monitorowania leczenia oraz zaangażowania personelu medycznego, które mogą być podawane jednocześnie w ramach profilaktyki, jak i leczenia na żądanie.

Innym istotnym problemem związanym z leczeniem chorych na hemofilię jest trudny dostęp żyłny u części pacjentów, co może poważnie utrudniać podawanie profilaktycznego czynnika VIII [12]. W przypadku większości pacjentów pediatrycznych wymagane jest stosowanie czynnika VIII co 2-3 dni, co daje nawet 180 wkluczeń rocznie. Wielokrotne podklucia 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 [68]. 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 FVIII istnieje ryzyko pojawienia się inhibitora czynnika krzepnięcia (czyli przeciwciała blokującego działanie czynnika VIII) u 15-30% pacjentów z ciężką postacią hemofilii A. Mimo tego, że u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem krwawienia nie występują częściej niż u chorych bez inhibitora, należy pamiętać, że znacznie trudniej je opanować, szczególnie jeśli miano inhibitora jest wysokie [9]. **Zatem pacjenci z ciężką hemofilią A potrzebują terapii o możliwie niskim ryzyku wystąpienia inhibitora.**

W ostatnich kilku latach zwrócono baczniejszą 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 [3], **zatem niezbędne jest sukcesywne poszerzanie gamy dostępnych opcji terapeutycznych.**

Interwencja wnioskowana

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie dożylnie efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoco[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [1]. Efanezoktokog alfa to białko FVIII, które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby nie wiązało się z endogennym czynnikiem von Willebranda (VWF) **w celu wydłużenia okresu półtrwania wynikającego z interakcji FVIII-VWF. Efanezoktokog alfa zawiera 2 polipeptydy XTEN, które dodatkowo poprawiają jego profil farmakokinetyczny**, dzięki czemu możliwe jest podawanie leku zaledwie raz w tygodniu [1].

Skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę efanezoktokogu alfa oceniano w dwóch wieloośrodkowych, prospektywnych, otwartych badaniach klinicznych fazy III, przeprowadzonych w populacji wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A (< 1% endogennej aktywności FVIII lub z udokumentowaną mutacją genetyczną odpowiedzialną za ciężką hemofilią A):

- badanie XTEND-1, do którego kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 12 lat (łącznie 158 pacjentów, w tym 25 nastolatków w wieku 12-17 lat) [1], [36], [37], [79];
- badanie XTEND-Kids, do którego kwalifikowano dzieci do 12 roku życia (łącznie 74 pacjentów) [1], [35].

W obu badaniach efanezoktokog alfa stosowano w ramach rutynowej profilaktyki w zarejestrowanej dawce 50 j.m./kg 1x w tygodniu i określano skuteczność hemostatyczną w leczeniu epizodów krwawienia oraz podczas postępowania okołoperacyjnego u uczestników poddawanych poważnym lub niewielkim zabiegom chirurgicznym.

W wyniku stosowania efanezoktokogu alfa:

- w populacji młodzieży i dorosłych:
 - średni roczny wskaźnik krwawień (ABR) uległ istotnej statystycznej ($p < 0,0001$) redukcji o 77% względem profilaktyki czynnikiem VIII przed badaniem (z 2,96 [95% CI: 2,00; 4,37] do 0,69 [95% CI: 0,43; 1,11]); redukcja na korzyść

- wnioskowanej interwencji była wyższa w przypadku pacjentów stosujących przed badaniem czynniki krzepnięcia VIII o standardowym okresie półtrwania (ze średnio 3,23 do 0,79);
- o zdecydowana większość (96,7%) epizodów krwawienia wymagała zastosowania jedynie pojedynczej dawki efanezoktokogu alfa. U blisko 95% pacjentów uzyskano doskonałą lub dobrą odpowiedź na krwawienie, po pierwszym wstrzyknięciu wnioskowanej interwencji;
 - o przed poważnym zabiegiem chirurgicznym wymagane było podanie pojedynczej dawki przedoperacyjnej efanezoktokogu alfa w celu utrzymania hemostazy podczas zabiegu chirurgicznego u niemal wszystkich chorych, a działanie hemostatyczne efanezoktokogu alfa oceniono jako „doskonałe” lub „dobre” w przypadku 48 z 49 zabiegów chirurgicznych (98%);
 - o profilaktyka z zastosowaniem efanezoktokogu alfa przez 52 tygodnie (grupa A) istotnie statystycznie poprawiła: stan zdrowia fizycznego ($p < 0,001$), stan stawów ($p = 0,01$) oraz zredukowała intensywność bólu ($p = 0,03$) [36], większość uczestników (96,6%) była „całkiem zadowolona” lub „bardzo zadowolona” z profilaktyki efanezoktokogiem alfa. Wszyscy uczestnicy preferowali efanezoktokog alfa względem innej terapii stosowanej przed badaniem [37];
- w populacji pediatrycznej do 12 roku życia:
 - o rutynowa profilaktyka prowadziła do uzyskania całkowitej średniej wartości ABR [95% CI] wynoszącej 0,9 [0,6; 1,4] i mediany (Q1, Q3) ABR wynoszącej 0 (0; 1,0) dla leczonych krwawień. Analiza czułości ($N = 73$), z której wykluczono jednego uczestnika, który nie otrzymał cotygodniowego leczenia profilaktycznego określonego w protokole przez dłuższy czas, wykazała średnią wartość ABR [95% CI] równą 0,6 [0,4; 0,9] dla leczonych krwawień [mediana (Q1; Q3) 0 (0; 1,0)]. U 47 dzieci (64%) nie wystąpił żaden epizod krwawienia, który wymagałby leczenia;
 - o 95% epizodów krwawienia ustąpiło po 1 wstrzyknięciu efanezoktokogu alfa, ponadto 36 z 37 ocenianych pierwszych wstrzyknięć (97%) zostało ocenionych jako prowadzące do doskonałych lub dobrych odpowiedzi.

Ponadto efanezoktokog alfa:

- **zapewnia wysoki, stały poziom aktywności FVIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego przez znaczną część tygodnia;**
- **po podaniu pojedynczej dawki 50 j.m./kg wykazywał dużą, utrzymującą się aktywność czynnika VIII z wydłużonym okresem półtrwania we wszystkich grupach wiekowych. Obserwowano trend zwiększającej się wartości AUC i zmniejszającego się klirensu, wraz ze zwiększającym się wiekiem w grupach pediatrycznych;**
- **w stanie stacjonarnym utrzymywał prawidłową do niemal prawidłowej (> 40 j.m./dl) aktywność czynnika VIII przez średnio (SD) 4,1 (0,7) dni, stosując cotygodniową profilaktykę u dorosłych. Aktywność czynnika VIII ponad 10 j.m./dl została utrzymana u 83,5% dorosłych i młodzieży przez cały czas trwania badania;**
- **u dzieci w wieku < 12 lat prowadził do utrzymania prawidłowej do niemal prawidłowej (> 40 j.m./dl) aktywności czynnika VIII przez 2 do 3 dni oraz aktywności czynnika VIII > 10 j.m./dl przez około 7 dni [1], [35];**
- **cehuje się dobrym profilem bezpieczeństwa; w badaniach III fazy nie odnotowano ponadto przypadków pojawienia się inhibitora;**
- **jest podawany w stałej dawce raz w tygodniu, a więc rzadziej od rekombinowanych czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania (w tym oktokogu alfa).**

Wybór komparatora dla efanezoktokogu alfa (Altuvect®) w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, dane z wytycznych i literatury polskiej i światowej, status refundacyjny w Polsce, wyniki przetargów za zakup czynników krzepnięcia VIII, charakterystykę populacji docelowej, na odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym Altuvect® (efanezoktokog alfa), stosowanym we wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych z hemofilią A wybrano:

- rekombinowane koncentraty czynnika VIII – oktokog alfa;
- emicizumab.

Rekomendacje finansowe dla efanezoktokogu alfa we wnioskowanym wskazaniu

Efanezoktokog alfa jak dotychczas nie był poddany ocenie przez AOTMiT w rozpatrywanym wskazaniu, tj. leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A. Dotychczas (marzec 2025) niemiecka agencja G-Ba [93] oraz francuska agencja HAS [105] zaleciły wpisanie efanezoktokogu alfa na listę rekombinowanych czynników VIII w leczeniu pacjentów z hemofilią A, bez ograniczeń wiekowych. Kanadyjska agencja CADTH [81] i brytyjska NICE [84] prowadzą aktualnie ocenę zasadności finansowania efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów z hemofilią A.. Pozostałe światowe agencje (szkocka SMC, walijska AWMSG, australijska PBAC oraz irlandzka NCPE) jeszcze nie oceniały zasadności stosowania wnioskowanej interwencji w leczeniu hemofilii A.

Podsumowując:

- **efanezoktokog alfa wykorzystuje sprawdzony, naturalny mechanizm działania FVIII z nowym białkiem fuzyjnym, co pozwala na znaczne wydłużenie okresu półtrwania względem dotychczas stosowanych terapii FVIII, reprezentując nową klasę FVIII;**
- **efanezoktokog alfa zapewnia wysoki, stały poziom aktywności FVIII zbliżony do prawidłowego przez znaczną część tygodnia (>40%) tj. 3 dni w badaniu XTEND-Kids, u pacjentów z hemofilią w wieku <12 lat oraz 4 dni w badaniu XTEND-1, u pacjentów z hemofilią A w wieku ≥12 lat; jednocześnie średnia aktywność FVIII w 7 dniu, przed podaniem kolejnej dawki leku, wynosiła około 10% w badaniu XTEND-Kids i 15% w badaniu XTEND-1;**
- **profil farmakokinetyczny efanezoktokogu alfa wskazuje, że jest to jedyna profilaktyczna terapia w hemofilii A, która może zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania;**
- w przeciwieństwie do np. emicizumabu, efanezoktokog alfa to produkt przeznaczony zarówno do profilaktyki, jak i do leczenia krwawień epizodycznych i postępowania okołooperacyjnego;
- aktywność koagulacyjną efanezoktokogu alfa można dokładnie i niezawodnie mierzyć za pomocą jednostopniowego testu koagulacyjnego z wieloma odczynnikami i komercyjnie dostępnymi standardami osocza;
- **efektem doskonałych parametrów farmakokinetycznych jest fakt, że stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z istotnie niższym rocznym wskaźnikiem krwawień, w porównaniu do stosowanych wcześniej czynników VIII, co przejawia się bardzo wysokim odsetkiem pacjentów niedoświadczających krwawień a także poprawą zdrowia stawów, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz redukcją bólu;**
- cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa; w badaniach III fazy nie odnotowano ponadto przypadków pojawienia się inhibitora;
- jest stosowany w stałej dawce raz w tygodniu, co przekłada się na przewidywalne koszty terapii dla płatnika i jest mniej obciążające dla pacjentów od stosowanej co 2-3 dni terapii oktokogiem alfa.

Zatem refundacja wnioskowanej interwencji może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z rozpatrywanej populacji w odniesieniu do dostępu do wysoce skutecznej i bezpiecznej terapii, stosowanej rzadziej od dotychczas wykorzystywanych czynników krzepnięcia VIII.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [1]; wniosek dotyczy następujących prezentacji: 250 IU, 500 IU, 750 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU) stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [2].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków działań analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania efanezoktokogu alfa, w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób jego finansowania ze środków publicznych.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Altuvoc[®], efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku);
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących efanezoktokogu alfa oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jest wskazany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII), we wszystkich grupach wiekowych [1].

Wnioskowane wskazanie dla efanezoktokogu alfa zostało zawężone względem zarejestrowanego [1] do populacji pediatrycznej (tj. do 18 roku życia) [1] z ciężką hemofilią A, zgodnie z kryteriami proponowanymi w zmodyfikowanym programie lekowym B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)” [2].

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia efanezoktokogiem alfa w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia do leczenia efanezoktokogiem alfa w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.15 [2].

Proponowane kryteria włączenia/wykluczenia dla efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów pediatrycznych w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.15
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.
1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień
1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX - osoczipochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.
1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczipochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu.
1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego: 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczipochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym

Proponowane kryteria włączenia/wykluczenia dla efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów pediatrycznych w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.15

działaniu.

1.4. Zapewnienie emicizumabu lub dla dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego:

- 1) do ukończenia 2. roku życia;
lub
- 2) u których występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe;
lub
- 3) u których występują co najmniej trzy udokumentowane krwawienia rocznie wymagających leczenia czynnikiem VIII, pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII.

1.5. Zapewnienie efanezoktokogu alfa dla dzieci od 1. dnia życia z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego, spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- 1) będących 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 terapii nieczynnikowej 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.

2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilie A lub B, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.

Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX:

- 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;
- 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.

2.2. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:

- 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;
- 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.

2.3. Zapewnienie emicizumabu dla dzieci od 1 dnia życia z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego:

- 1) do ukończenia 2. roku życia;
lub
- 2) u których występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe;
lub
- 3) u których występują co najmniej trzy udokumentowane krwawienia rocznie wymagających leczenia czynnikiem VIII, pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII.

Proponowane kryteria włączenia/wykluczenia dla efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów pediatrycznych w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.15

2.4. Zapewnienie efanezoktokogu alfa dla dzieci od 1. dnia życia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego, spełniających jedno z poniższych kryteriów:

1) **będących 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 terapii nieczynnikowej 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.**

3. Kryteria wyłączenia

Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).

4. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):

1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;

2) ukończenie:

a) 2 roku życia dla pacjentów określonych w pkt 1.4 ppkt 1 oraz w pkt.2.3 ppkt 1;

b) 18 roku życia dla pozostałych pacjentów.

5. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do momentu ukończenia 18. roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

W przypadku braku skuteczności leczenia emicizumabem, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania emicizumabu, Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzję o zmianie leku w ramach programu lekowego.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

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. Stawy są głównym miejscem krwawienia, co powoduje artropatię hemofilową, charakteryzującą się nieodwracalnym uszkodzeniem stawów, niepełnosprawnością fizyczną i przewlekłym bólem [3], [4], [5]. Do szczególnie niebezpiecznych krwawień zalicza się **krwawienie wewnątrzczaszkowe**, które stanowią główną przyczynę zgonów u chorych na hemofilię [5].

Nasilenie krwawienia koreluje z niedoborem czynnika VIII. Osoby dotknięte hemofilią A wykazują ciężkie, umiarkowane lub łagodne formy, klasyfikowane według poziomów krążącego czynnika VIII w osoczu:

- <1% normy – ciężka;
- 1–5% normy – umiarkowana;
- >5 do <40% normy (lub $\geq 40\%$, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu czynnika VIII) – łagodna [3].

Pomimo poprawy średniej długości życia dzięki obecnym metodom leczenia, hemofilia jest chorobą nieuleczalną, zagrażającą życiu i stanowiącą znaczne obciążenie dla zdrowia [3], [5].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje hemofilię A pod kodem D66 (dziedziczny niedobór czynnika VIII) [6].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA HEMOFILII A

Hemofilia A to choroba należąca do wrodzonych, osoczowych skaz krwotocznych, spowodowana defektem genu czynnika krzepnięcia VIII, skutkującym zmniejszeniem albo brakiem aktywności czynnika VIII [7], [9].

Czynnik VIII jest jednym z największych i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, występującym w krwiobiegu w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda. Czynnik von Willebranda chroni czynnik VIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Czas biologicznego półtrwania FVIII wynosi około 12 godzin. Docelową rolą osoczowych składników układu krzepnięcia, w tym kompleksu czynników VIII i IX, jest wzmocnienie wytwarzania trombiny, co jest kluczowe dla powstania prawidłowego skrzepu. Krwawienia w hemofilii A są następstwem upośledzenia wtórnej hemostazy. Procesy pierwotnej hemostazy przebiegają prawidłowo, ale płytkowy czop hemostatyczny nie jest dostatecznie wzmocniony włóknikiem (fibriną), albowiem w następstwie niedoboru FVIII nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrinę. Skrzep o słabej strukturze ulega łatwo rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień [3].

Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem FVIII. Mutacja ta powstaje praktycznie wyłącznie w męskich komórkach rozrodczych. Inne mutacje

odpowiedzialne za hemofilię to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1 [3].

Obecnie w międzynarodowej bazie danych (www.factorviii-db.org) odnotowano 2015 unikalnych wariantów genu F8, odpowiadających 5 480 indywidualnym przypadkom hemofilii A [10]. Podczas gdy około 70% przypadków dziedziczy się w sposób sprzężony z chromosomem X, około 30% przypadków występuje w wyniku mutacji *de novo*, bez wcześniejszej historii rodzinnej tej choroby [11].

Z uwagi na fakt, że hemofilia A jest dziedziczona jako choroba recesywna sprzężona z chromosomem X, pojawia się głównie u mężczyzn, zaś kobieta przekazująca cechę jest jej nosicielką. Mężczyźni dotknięci hemofilią w obrębie jednej rodziny mają tę samą postać hemofilii, ponieważ w rodzinie przekazywany jest gen z tą samą mutacją.

Za pewne nosicielki hemofilii uznaje się córki mężczyzn chorych na hemofilię, matki co najmniej dwóch chorych synów oraz matki jednego chorego syna, w których rodzinie inny krewny choruje na hemofilię. Potencjalne nosicielki hemofilii to córki nosicieli hemofilii (w tym siostry mężczyzn chorych na hemofilię) oraz matki jednego chorego syna, w których rodzinie nikt inny nie chorował na hemofilię. Prawdopodobieństwo przekazania przez nosicielkę genu hemofilii dziecku wynosi 0,5, co oznacza, że ryzyko hemofilii u syna oraz ryzyko nosicielstwa tej choroby u córki jest równe 50% [3].

U kobiet heterozygotycznych zazwyczaj nie występuje hemofilia, z uwagi na obecność prawidłowego allelu na drugim chromosomie X. Ponieważ aktywność czynnika krzepnięcia VIII w osoczu nosicieli wynosi zazwyczaj około 50% wartości prawidłowej i jest wystarczająca dla prawidłowego przebiegu procesu krzepnięcia krwi, nosicielki rzadko wykazują skłonność do nadmiernych krwawień [3]. Jednak niektóre kobiety heterozygotyczne pod względem alleli hemofilii, mogą mieć obniżone poziomy FVIII i rozwijać objawy krwawienia [8]. Skłonność taka może wystąpić także u kobiet dotkniętych skrajną lyonizacją (nieprawidłową inaktywacją chromosomu X pochodzącego od jednego z rodziców), u kobiet z zespołem Turnera oraz u córek urodzonych ze związku mężczyzny chorego na hemofilię z kobietą będącą nosicielem hemofilii, gdyż w tych przypadkach aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia może być bardzo mała, a nawet nieoznaczalna [3].

2.3. OBJAWY I PRZEBIEG HEMOFILII A

Hemofilia ujawnia się tym wcześniej, im niższa jest aktywność czynnika VIII krzepnięcia krwi. Ciężka hemofilia A często ujawnia się w pierwszych miesiącach życia, podczas gdy łagodna lub umiarkowana postać choroby zwykle pojawia się później w dzieciństwie lub okresie dojrzewania, często przypadkowo lub po urazie [7].

W dwóch trzecich przypadków potwierdzenie diagnozy hemofilii następuje wkrótce po urodzeniu chorego syna przez matkę, która jest nosicielką podatnego genu. Jednak diagnozę choroby spowodowanej mutacjami *de novo* zwykle stawia się po wystąpieniu objawów krwawienia. Często

pierwszym objawem choroby jest krwawienie do mięśnia po podaniu szczepionki przeciwko HBV lub domięśniowej podaży witaminy K w pierwszej dobie życia noworodka oraz po nakłuciu pięty. W kolejnych miesiącach życia obserwuje się u dziecka łatwość siniaczenia się. Wśród kobiet i dziewcząt, u których często występują złożone przyczyny genetyczne fenotypu hemofilii, wiele nie jest badanych pod kątem hemofilii przed okresem dojrzewania, a obfite krwawienie miesiączkowe jest często pierwszym objawem [3], [8], [9].

Typowe objawy ciężkiej hemofilii obejmują [3], [7]:

- krwawienie do stawów powodujące obrzęk i ból - stanowią najbardziej charakterystyczny objaw ciężkiej hemofilii. Krwawieniu towarzyszy najpierw „aura” w postaci uczucia drętwienia lub mrowienia, następnie ból, obrzęk, wzmożone ocieplenie skóry nad zajęтым stawem i ograniczenie jego ruchomości. Jedynym objawem krwawienia do stawu u najmniejszych dzieci może być jedynie oszczędzania kończyny. Na początkowym etapie choroby krwawienia są najczęściej następstwem niewielkich urazów i zlokalizowane są w stawach kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych; w dalszym etapie choroby dominują krwawienia samoistne. Powtarzające się krwawienia do stawów są przyczyną ich postępującego zwyrodnienia i mogą powodować niesprawność; konsekwencją pierwszego krwawienia może być również nawracanie krwawień do tego samego stawu (staw docelowy, ang. target joint), co pociąga za sobą narastanie zmian destrukcyjnych;
- krwawienie do skóry lub mięśni i tkanek miękkich powodujące gromadzenie się krwi w tym obszarze – mogą powstawać samoistnie lub w wyniku urazu; krwawienia do mięśni najczęściej występują w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach oraz w mięśni biodrowo-lędźwiowym. Powstały krwiak może uciskać na naczynia krwionośne i nerwy;
- krwawienie z jamy ustnej i tylnej ściany gardła – mogą uciskać na drogi oddechowe;
- krwawienia z dziąseł oraz krwawienie trudne do zatrzymania po utracie zęba;
- krwawienie po obrzezaniu;
- krwawienie po szczepieniach;
- silne krwawienia z ran pooperacyjnych – często bardzo obfite, mogą pojawić się po upływie kilku godzin od zabiegu i nieleczone mogą prowadzić do wykrwawienia pacjenta;
- krwawienie w głowie niemowlęcia po trudnym porodzie;
- krew w moczu lub stolcu;
- krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego;
- częste i trudne do zatrzymania krwawienia z nosa.

Zagrażające życiu krwawienia w hemofilii to:

- krwawienia wewnątrzczaszkowe/śródczaszkowe - występują u około 5% chorych i jest obarczone dużą śmiertelnością, zajmując jedno z pierwszych miejsc wśród przyczyn zgonów chorych na ciężką hemofilię;
- krwawienia wewnętrzne [7].

Objawy umiarkowanej hemofilii [3]

- wylewy krwi do stawów – występują rzadziej niż w ciężkiej hemofilii i najczęściej są wynikiem urazów, dotyczą zazwyczaj jednego lub dwóch stawów i rzadko prowadzą do ich zwyrodnienia;
- krwawienia do mięśni – bardzo rzadko;
- krwawienia pourazowe – tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii.

Objawy kliniczne łagodnej hemofilii [3]

Praktycznie nie występują krwawienia do stawów i mięśni, a chorzy zazwyczaj prowadzą normalny tryb życia, nie wiedząc o chorobie. W przypadku pacjentów z aktywnością FVIII powyżej 25% normy skaza może ujawnić się dopiero w trakcie operacji chirurgicznej lub w następstwie urazu.

2.4. DIAGNOSTYKA HEMOFILII A

Rozpoznanie hemofilii A ustala się na podstawie objawów klinicznych, dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego oraz wyników badań laboratoryjnych [3].

W przypadku podejrzenia skazy krwotocznej początkowo wykonuje się testy przesiewowe hemostazy, które obejmują oznaczenie:

- liczby płytek krwi;
- czasu okluzji (ang. *Closure Time*; CT) w urządzeniu PFA-100 lub PFA-200 (ang. *Platelet Function Analyzer, Siemens*);
- czasu protrombinowego;
- czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*; APTT);
- stężenia fibrynogenu i ewentualnie czasu trombinowego [3].

Przesiewowym testem w diagnostyce hemofilii jest oznaczenie APTT. Jego wydłużenie, przy prawidłowym czasie protrombinowym i prawidłowym czasie trombinowym, jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki w kierunku wrodzonych zaburzeń krzepnięcia, w tym w kierunku hemofilii [9].

Warunkiem ostatecznego rozpoznania hemofilii jest wykazanie w testach laboratoryjnych zmniejszonej aktywności FVIII w osoczu. Do oznaczeń koagulacyjnej aktywności FVIII (ang. *FVIII coagulation activity*; FVIII:C) wykorzystuje się metodę jednostopniową koagulacyjną opartą na APTT lub rzadziej dwustopniową, z wykorzystaniem substratu chromogenego [3].

W poniższej tabeli przedstawiono wytyczne dotyczące diagnostyki hemofilii A opracowane przez Grupę Roboczą ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów w 2016 roku [3].

Tabela 2. Wytyczne dotyczące diagnostyki hemofilii A i B opracowane [2] przez Grupę Roboczą ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów w 2016 roku [3].

Diagnostyka hemofilii
1. Każdy pacjent z objawami klinicznymi mogącymi odpowiadać hemofilii, każdy noworodek z rodziny, w której występuje lub występowała hemofilia, a także każdy pacjent, a zwłaszcza noworodek lub dziecko z istotnymi odchyleniami od normy w testach przesiewowych hemostazy, powinni zostać skierowani do ośrodka medycznego zajmującego się diagnostyką i leczeniem wrodzonych skaz krwotocznych.
2. Wykazanie zmniejszonej aktywności czynnika VIII lub czynnika IX w osoczu jest niezbędnym warunkiem rozpoznania hemofilii A lub B.
3. W okresie noworodkowym APTT jest przedłużone, a aktywność czynnika IX zmniejszona w porównaniu z osobami dorosłymi. Dlatego rozpoznanie hemofilii B u noworodka jest uprawnione wyłącznie przy stwierdzeniu aktywności czynnika IX poniżej 1IU/dl. Jeśli FIX:C jest większa niż 1IU/dl, ale mniejsza niż 50IU/dl, oznaczenie FIX:C należy powtórzyć po ukończeniu przez dziecko 6. miesiąca życia.
4. Aktywność czynnika VIII w okresie noworodkowym jest porównywalna z aktywnością czynnika VIII u osób dorosłych. Rozpoznanie hemofilii A u noworodka ze zmniejszoną aktywnością czynnika VIII jest zatem w pełni uprawnione.
5. Oznaczeń aktywności czynników VIII i IX w osoczu najczęściej dokonuje się metodą jednostopniową koagulacyjną, znacznie rzadziej – dwustopniową z użyciem substratu chromogennego. W przypadku łagodnej i umiarkowanej hemofilii A oznaczenie metodą chromogenną może być bardziej wiarygodne (lepsza korelacja z nasileniem skazy krwotocznej) niż oznaczenie metodą koagulacyjną jednostopniową.
6. U pacjentów z podejrzeniem hemofilii A i prawidłowym wynikiem FVIII:C w teście koagulacyjnym jednostopniowym należy wykonać oznaczenie z zastosowaniem substratu chromogennego, albowiem u części pacjentów z łagodną i umiarkowaną hemofilią A obserwuje się istotne rozbieżności w wynikach oznaczeń obiema metodami.
7. W przypadku stwierdzenia zmniejszonej aktywności czynnika VIII przy negatywnym wywiadzie rodzinnym hemofilii A należy oznaczyć aktywność czynnika von Willebranda, zawartość antygenu czynnika von Willebranda oraz należy przeprowadzić test wiązania czynnika VIII z VWF. W przypadku VWD typu 2N (dziedziczenie autosomalne) stwierdza się zmniejszoną aktywność FVIII i zaburzone wiązanie FVIII z VWF.
8. W miarę możliwości należy dążyć do określenia mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie hemofilii A i hemofilii B.

VWF - czynnik von Willebranda.

U wszystkich noworodków płci męskiej urodzonych przez kobiety będące nosicielkami genu hemofilii należy pobrać krew pępowinową w celu wczesnej oceny aktywności czynników krzepnięcia. Na ogół u zdrowych noworodków i wcześniaków aktywność czynnika VIII przy urodzeniu mieści się w zakresie normalnym dla dorosłych lub może być nieznacznie podwyższona. Każdy noworodek płci męskiej chory na hemofilię powinien mieć wykonywane badanie ultrasonograficzne (USG) przeziemiączkowe oraz USG jamy brzusznej [9].

Stężenie czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), gdzie 1 IU oznacza stężenie czynnika VIII w 1 ml osocza zbiorczego lub procenty prawidłowego osocza zbiorczego, w którym prawidłowy poziom mieści się w zakresie 50–150%. W zależności od stopnia niedoboru czynnika VIII lub IX, objawy hemofilii mają różne nasilenie [3], [12].

Tabela 3. Klasyfikacja hemofilii A [3].

Postać hemofilii A	Aktywność czynnika VIII	Główne objawy
Ciężka	<0,01 IU/ml (<1 IU/dl albo <1% normy)	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
Umiarkowana	0,01–0,05 IU/ml (1–5 IU/dl albo 1–5% normy)	Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach, rzadko samoistne; nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
Łagodna	>0,05≤0,40 IU/ml (>5≤40 IU/dl albo >5≤40% normy)	Praktycznie nie obserwuje się samoistnych krwawień do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych

IU (ang. *international unit*) – jednostka międzynarodowa.

Badania obrazowe w przypadku ostrych krwawień wybiera się na podstawie podejrzenia klinicznego i lokalizacji anatomicznej [13]:

- tomografia komputerowa głowy bez kontrastu jest stosowana w celu oceny samoistnego lub pourazowego krwawienia wewnątrzczaszkowego;
- skany MRI głowy i kręgosłupa są stosowane w celu dalszej oceny samoistnego lub pourazowego krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego;
- MRI jest również przydatne w ocenie chrząstki, błony maziowej i przestrzeni stawowej;
- ultrasonografia jest przydatna w ocenie stawów dotkniętych ostrym lub przewlekłym wysiękiem.

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej hemofilii A należy wziąć pod uwagę [17]:

- nabyte lub wrodzone niedobory jednego czynnika krzepnięcia: hemofilia B lub C, nabyte inhibitory czynnika IX, XI lub XII, choroba von Willebranda, nabyty zespół von Willebranda, wrodzone niedobory czynnika XII, prekalikreiny lub kininogenu wielkocząsteczkowego, wrodzone niedobory lub nabyte inhibitory protrombiny, czynnika V lub X, niedobór czynnika X spowodowany amyloidozą, afibrynogenemia, hipofibrynogenemia, dysfibrynogenemia, o wrodzony lub nabyty niedobór czynnika VII;
- nabyte niedobory wielu czynników krzepnięcia: niedobór witaminy K, choroby wątroby, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, zaburzenia krzepnięcia krwi po masywnych przetoczeniach, antykoagulant toczniowy;
- leki przeciwkrzepliwe.

W celu odróżnienia hemofilii A od choroby von Willebranda (VWD) typ 2N, konieczne jest przeprowadzenie testu wiązania VWF z FVIII (zaburzone w VWD typ 2N), ponieważ poza tą różnicą wyniki innych testów krzepnięcia mogą być identyczne w obu jednostkach chorobowych [3].

2.5. ROKOWANIE W HEMOFILII A

Hemofilia jest chorobą nieuleczalną, a pacjenci muszą stosować odpowiednie leczenie do końca życia. Poniżej omówiono kluczowe powikłania hemofilii takie jak: krwotoki wewnątrzczaszkowe, artropatie, zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi i produktów krwiopochodnych oraz wystąpienie inhibitora.

Krwotok wewnątrzczaszkowy jako poważne powikłanie hemofilii

Krwotok wewnątrzczaszkowy to poważne powikłanie, które występuje częściej u osób chorych na hemofilię niż w populacji ogólnej [3], [5], [9]. W przeglądzie systematycznym [14] badań uwzględniających 48 105 osób chorych na hemofilię i 697 465 osobolat od 1968 do 2016 r. łączna częstość występowania krwotoku wewnątrzczaszkowego wynosiła 2,3/1000 osobo-lat u osób chorych na hemofilię w ciągu całego życia; była ona znacznie wyższa od częstości występowania krwotoku śródmózgowego (0,25/1000 osobo-lat), krwotoku podpajęczynówkowego (0,09/1000 osobo-lat) i przewlekłego krwaka podtwardówkowego (0,17/1000 osobo-lat) w populacji ogólnej. U dzieci i młodych dorosłych w wieku ≤ 25 lat z hemofilią skumulowany wskaźnik zapadalności na krwotok wewnątrzczaszkowy wynosił 7,4 (95% CI: 4,9, 11,1) na 1 000 osobolat. Występowanie krwotoku wewnątrzczaszkowego u chorych na hemofilię oszacowano na 0,23% i 0,74% rocznie w populacji dzieci i młodych dorosłych w ciągu całego życia [14].

Powtarzające się krwawienia do stawów prowadzące do nieodwracalnego uszkodzenia stawów

Zapalenie błony maziowej jest spowodowane krwią w stawach i może być bezobjawowe [15]. Ból i miejscowy dyskomfort to najczęstsze oznaki rozpoczęcia krwawienia (ostre krwawienia stawowe), a objawy zwykle ustępują po leczeniu substytucyjnym FVIII i rehabilitacji, często bez klinicznie wykrywalnych następstw. Podostre krwawienia stawowe występują po powtarzających się epizodach krwawienia w tym samym stawie, a na tym etapie staw i otaczające go tkanki miękkie nie regenerują się w pełni (tj. stał się „stawem docelowym”). Objawy kliniczne uszkodzenia stawu utrzymują się i są wykrywalne między epizodami krwawienia, ze zmniejszoną ruchomością, obrzękiem stawu z powodu wysięku stawowego lub przerostu błony maziowej oraz przykurczami mięśni, więzadeł i torebek stawowych. Objawy te są spowodowane uszkodzeniem chrząstki i kości, **co może powodować postępującą deformację i niepełnosprawność, często wymagającą operacji** [7], [16].

Pod pojęciem stawu docelowego (target joint) należy rozumieć staw, w którym doszło do co najmniej 3 samoistnych krwawień w okresie 3–6 miesięcy. Jeżeli w takim stawie nie obserwuje się krwawień w okresie kolejnych 12 miesięcy, to nie jest on już uważany za staw docelowy [3].

Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi

W przeglądzie systematycznym badań opublikowanych do marca 2021 r. u osób z hemofilią A przed rokiem 2000 31,2% zgonów nastąpiło z powodu HIV, następnie krwotoku (26,0%), choroby układu krążenia (18,2%), choroby wątroby (9,0%) i raka (8,9%) [18]. W kolejnym systematycznym przeglądzie obejmującym badania opublikowane w latach 2010–2020 u osób z hemofilią A najczęstszymi przyczynami zgonów były HIV/HCV/HBV i choroba wątroby (32,4%), krwotok (21,4%), inne (19,4%) i nowotwór złośliwy (9,9%) [7]. Współczynnik zgonów związanych z HIV/HCV/HBV i chorobą wątroby był zatem wyższy przed 2010 r. niż po 2010 roku. Aktualnie, dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome [67].

Wystąpienie inhibitora czynnika VIII

Wystąpienie inhibitorów czynnika VIII stanowi istotne powikłanie hemofilii, ponieważ pojawienie się krwawienia u pacjenta z takim powikłaniem nie reaguje zazwyczaj na leczenie substytucyjne koncentratami deficytowego czynnika krzepnięcia.

Oczekiwana długość życia pacjentów z hemofilią

W przeszłości rozpoznanie hemofilii A wiązało się z niekorzystnym rokowaniem. Przebieg schorzenia był ciężki, a pacjenci pozostawieni bez leczenia umierali w wieku dziecięcym lub młodzieńczym. Brak lub nieprawidłowe leczenie nawrotowych epizodów krwawienia szybko prowadziło do uszkodzenia układu ruchu i było przyczyną wczesnego inwalidztwa chorych ze względu na rozwijającą się deformację, sztywność i porażenie kończyn, utrudniające prawidłowe funkcjonowanie [48].

W ciągu ostatnich pięćdziesięciu lat rozwój leczenia zaburzeń krzepnięcia krwi sprawił, że oczekiwana długość życia osób z hemofilią A i bez HIV i/lub wirusowego zapalenia wątroby jest zbliżona do tej w populacji ogólnej. Obecne podejście terapeutyczne umożliwia zapobieganie powyższym powikłaniom. Wczesna terapia substytucyjna dobrana indywidualnie do pacjenta względem zapotrzebowania wiąże się z lepszą prognozą [48].

Pomimo poprawy oczekiwanej długości życia, hemofilia jest stanem zagrażającym życiu, stanowiącym znaczne obciążenie dla zdrowia. Wśród badań podających współczynniki HR lub standaryzowane współczynniki śmiertelności dla hemofilii A, w porównaniu ze śmiertelnością dla populacji ogólnej, współczynniki wahały się od 0,9 do 2,2 dla wszystkich stopni zaawansowania choroby i od 2,2 do 8,2 w przypadku ciężkiej hemofilii, w tym osób z zakażeniem HIV i/lub HCV/HBV [18].

Podsumowując, pomimo znacznego postępu w leczeniu hemofilii A wciąż jest to choroba zagrażająca życiu, stanowiąca znaczne obciążenie dla zdrowia. Zatem niezwykle ważne jest szybkie wdrażanie skutecznych metod leczenia i ciągłe udoskonalanie postępowania terapeutycznego.

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z HEMOFILIĄ A

Jakość życia opiekunów pacjentów pediatrycznych z hemofilią

Narodziny dziecka z hemofilią całkowicie zmieniają życie rodziny. Występowanie krwawień może w znaczący sposób wpływać na codzienne funkcjonowanie chorych i ich opiekunów, zmuszając pacjenta do zmiany stylu życia ukierunkowanego na unikanie ewentualnych epizodów krwawienia [27]. U noworodków i niemowląt ryzyko krwawienia może być stosunkowo niewielkie, ale dziecko szybko rośnie i rozwija się, co powoduje zwiększenie aktywności ruchowej i wzrost ryzyka krwawień [27]. Rodzicom chorych dzieci towarzyszy ciągła troska o dziecko, by nie zrobiło sobie krzywdy, aby nie zdarzył się wypadek, uderzenie, upadek bądź inna sytuacja, która mogłaby doprowadzić do krwawienia [26].

Wyniki badania polskiego ankietowego z 2021 roku wskazują, że matki dzieci chorych na hemofilię oprócz opieki, zaangażowania w terapię, muszą także zdobywać niezbędne informacje i umiejętności pozwalające funkcjonować z chorobą dziecka [28]. Kobiety wskazywały na stałe poczucie lęku oraz wyczerpanie na potencjalne zagrożenia. Opieka nad chorym dzieckiem powodowała zwykle rezygnację z pracy, wycofanie z życia towarzyskiego i podporządkowanie sposobu spędzania wolnego czasu potrzebom i możliwościom chorego dziecka. Matki czuły przeciążenie i przemęczenie oraz potrzebę wsparcia członków rodziny, szczególnie w kontekście konieczności częstego podawania czynnika.

Problemy i troski, które doświadczają matki ewoluują wraz z dorastaniem dziecka. W okresie wczesnoszkolnym chore dzieci powierzane są pod opiekę placówek szkolno-wychowawczych, co wymaga zabezpieczenia dziecka w przestrzeni społecznej (edukacja nauczycieli, dyspozycyjność wobec potrzeb szkoły). Rodzice dzieci chorych na hemofilię wskazują na potrzebę zapewniania w miarę możliwości normalnego dzieciństwa – dzięki stosowaniu profilaktyki czynnikami VIII dzieci mogą prowadzić w miarę aktywne życie. Dorastanie dzieci niesie z sobą jednakże nowe wyzwania, związane głównie z buntem nastolatka, wobec choroby i konieczności leczenia a także z koniecznością usamodzielnienia się w podawaniu terapii [28].

Jakość życia pacjentów z hemofilią A

W przypadku osób z hemofilią A krwawienia i postępujące uszkodzenie stawów stanowią znaczne obciążenie na całe życie, w tym upośledzenie zdrowia fizycznego i psychospołecznego, wpływają na obniżenie jakości życia i zwiększone stosowanie leków przeciwbólowych, przeciwłękowych i przeciwdepresyjnych.

U osób w każdym wieku i z każdym stopniem zaawansowania hemofilii A liczba problematycznych stawów jest bezpośrednio skorelowana z niską jakością życia związaną ze zdrowiem, upośledzoną produktywnością i bólem.

W badaniu przekrojowym osób w wieku ≥ 13 lat z hemofilią we Francji i Wielkiej Brytanii średnie wartości jakości życia w kwestionariuszu EQ-5D-3L, w populacjach francuskiej i brytyjskiej wyniosły odpowiednio 0,69 i 0,66, co było wartością niższą od średnich wyników dla populacji ogólnej każdego kraju, wynoszących odpowiednio 0,9 i 0,867 [19].

W badaniu przekrojowym CHES-II obecność problematycznych stawów wiązała się z gorszymi wartościami EQ-5D-5L ($p < 0,001$), a średnie wyniki WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*; tj. kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności) wynosiły 20–28% w przypadku braku problemów ze stawami, w porównaniu z 30–37% dla ≥ 1 stawu z problemami [20].

W europejskim badaniu przekrojowym w populacji dorosłych z umiarkowaną/ciężką hemofilią A większy odsetek osób z problemami ze stawami przyjmował leki przeciwbólowe w porównaniu z osobami bez problemów ze stawami (73,2% w porównaniu z 60,6%; $p = 0,0144$), w tym wyższe wskaźniki stosowania paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ale nie opioidów [21].

Osoby z hemofilią A częściej stosują leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne i przeciwłękowe niż osoby bez hemofilii. Badanie MIND było retrospektywną analizą danych z rejestrów z krajów nordyckich obejmujących 3 246 osób z hemofilią ($> 70\%$ hemofilii A) w okresie 11 lat, z ≥ 1 rokiem obserwacji w latach 2007–2017 [22] i wykazało ze:

- skorygowane o wiek współczynniki ryzyka prawdopodobieństwa stosowania większości leków przeciwbólowych i kilku leków na receptę na depresję/lęk były wyższe u osób z hemofilią niż u osób z grupy kontrolnej;
- stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych było częstsze we wszystkich podgrupach osób z hemofilią niż u osób z grupy kontrolnej w Danii, Norwegii i Szwecji, przy współczynnikach ryzyka od 1,40 do 5,64;
- nawet po uwzględnieniu wystąpienia inhibitorów i powikłań stawowych, prawdopodobieństwo stosowania leków przeciwbólowych było wyższe u osób z hemofilią w porównaniu z dopasowanymi kontrolami.

Poziomy aktywności FVIII są powiązane ze wskaźnikami krwawienia i jakością życia związaną ze zdrowiem:

- w analizie regresji CHES-II osób z hemofilią A w wieku ≥ 18 lat (37% ciężkich) i bez inhibitorów stwierdzono istotną zależność między aktywnością FVIII a rocznym wskaźnikiem krwawień oraz aktywnością FVIII a jakością życia związaną ze zdrowiem;
- wzrost poziomu FVIII o 25,6% związany jest z jednym mniej krwawieniem rocznie;
- na każdy 1% wzrostu poziomu ekspresji czynnika, średni roczny wskaźnik krwawień zmniejszył się o 3,9%;
- wzrost poziomów FVIII wynoszący 13% jest skorelowany z minimalną poprawą kliniczną jakości życia związanej ze zdrowiem [23].

Podsumowując, objawy i konsekwencje hemofilii A przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych pediatrycznych oraz ich opiekunów. Istotne jest zatem poszukiwanie terapii o udokumentowanej skuteczności, bezpieczeństwie i w dogodnych formach podania.

2.7. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII A I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.7.1. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII A NA ŚWIECIE

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 [40]. Chorobowość hemofilii A w poszczególnych krajach europejskich przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Chorobowość hemofilii A w wybranych krajach europejskich [40].

Kraj	Populacja	Pacjenci z hemofilią A	Chorobowość na /100 000 mieszkańców
Czechy	10 561 633	937	0,89
Francja	66 896 109	5 864	0,88
Niemcy	82 667 685	3 686	0,45
Węgry	9 817 958	893	0,91
Włochy	61 680 122	3 992	0,65
Norwegia	5 232 929	325	0,62
Polska	37 948 016	2 413	0,64
Słowacja	5 428 704	521	1,00
Hiszpania	47 042 984	1 679	0,36
Szwecja	9 798 871	860	0,88
Wielka Brytania	65 637 239	6 559	1,00

W 2021 r. zgłoszono 185 318 nowych przypadków hemofilii A w badaniu Światowej Federacji Hemofilii z 118 krajów [40]. W poniższej tabeli przedstawiono szacowaną zapadalność na hemofilię A w wybranych krajach europejskich.

Tabela 5. Zapadalność na hemofilię A w wybranych krajach europejskich [40], [41].

Kraj	Populacja*	Pacjenci z hemofilią A	Zapadalność / 100 000 mieszkańców^
Czechy	10 703 446	908	8,4
Francja	67 499 343	7 623	11,2
Niemcy	83 129 285	7 623	9,1
Węgry	9 709 886	892	9,1
Norwegia	5 408 320	349	6,4
Polska	37 781 024	2 750	7,2
Hiszpania	47 326 687	1 822	3,8
Szwecja	10 415 811	815	1,7
Wielka Brytania	67 326 569	7 064	10,4

*na podstawie danych z Banku Światowego; ^obliczone na podstawie dostępnych danych.

2.7.2. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII A W POLSCE

Łączna częstość występowania hemofilii A i B w Polsce szacowana jest na 1: 12 300 mieszkańców, w tym hemofilii A 1: 10 000 męskich urodzeń [9].

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 [5]. Szacuje się, że ciężka postać hemofilii A dotyczy około 40-60% wszystkich przypadków hemofilii A [24], [25].

W poniższej tabeli przedstawiono dane z NFZ, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66 (bez różnicowania na postać choroby) a latach 2018-2022. W 2022 roku w Polsce było 2 309 pacjentów z hemofilią, w tym 648 pacjentów pediatrycznych (do 18 roku życia) [68].

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66), niezależnie od nasilenia, w latach 2018-2022, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [7], [68].

Kategoria pacjentów	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66, niezależnie od wieku	2 139	2 299	2 136	2 191	2 309
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D66	1 520	1 620	1 516	1 558	1 604
Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66	638	694	638	649	717
Liczba pacjentów pediatrycznych ≤2 roku życia z rozpoznaniem ICD-10 D66	81	80	81	74	69
Liczba pacjentów pediatrycznych ≤2 roku życia z rozpoznaniem ICD-10 D66*	557	614	557	575	648

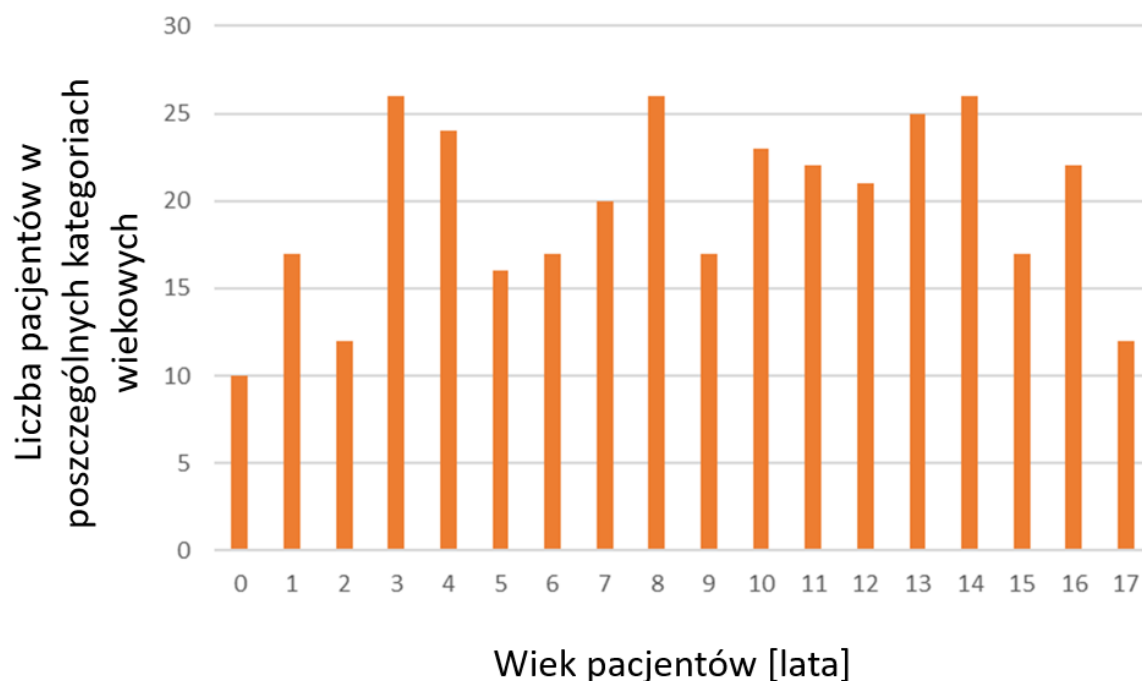
*obliczona na podstawie dostępnych danych.

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** [7], [68], [42], [43].

Tabela 7. Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66), leczonych w latach 2018-2024 w ramach programu lekowego B.15 [7], [68], [42], [43].

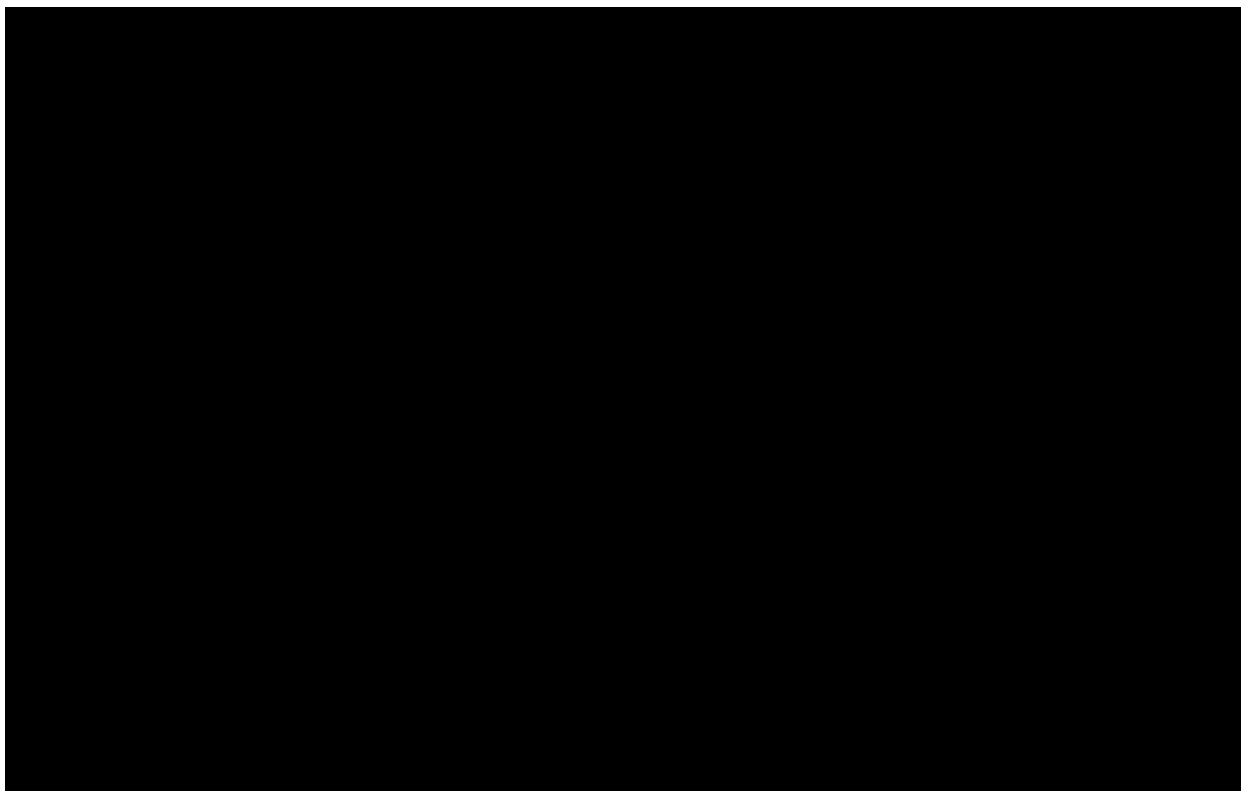
Kategoria pacjentów	2018	2019	2020	2021	2022	2023	II kwartał 2024
Leczenie w warunkach domowych - liczba pacjentów	257	294	301	301	317	363	340
FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS - liczba pacjentów	181	172	156	-	-	-	-
FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS RECOMBINATE -	129	158	334	338	353	343	320
Liczba pacjentów leczonych w programie z rozpoznaniem ICD 10 D 66	319	334	350	348	362	-	-
- w tym pacjenci ≤2 roku życia	25	41	41	31	30	-	-
- w tym pacjenci >2 roku życia*	294	293	309	317	332	-	-
Liczba pacjentów nowołączanych do programu w wieku ≤2 roku życia	14	26	19	16	14	-	-

*obliczona na podstawie dostępnych danych.



Rysunek 1. Wykres zależności liczby pacjentów leczonych z hemofilią A w Programie Lekowym B.15 od ich wieku [dane z Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2022] [68].

Szacuje się, że 11% noworodków jest narażone na krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego w okresie 0-2 zanim otrzyma pełną profilaktykę [68].



Wnioskowane wskazanie jako choroba rzadka

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 [62].**

Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [63].**

Dokładne obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych zostaną przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

2.7.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Hemofilia A, jak każda inna choroba hematologiczna może generować koszty:

- bezpośrednie, czyli wydatki związane z chorobą i stosowanym leczeniem, w skład których wchodzi koszty opieki medycznej, diagnostyki i monitorowania chorych, terapii, koszty hospitalizacji i leczenia powikłań;
- pośrednie, czyli zasoby utracone w związku z chorobą i jej konsekwencjami – w tym utrata produktywności, niezdolność do wykonywania pracy czy przedwczesne opuszczenie rynku pracy;
- koszty niewymierne, takie jak utrata czasu wolnego, obniżenie jakości życia, ból, cierpienie [59].

Koszty bezpośrednie

Tak jak w przypadku innych rzadko występujących chorób, koszty leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych są wysokie. Wytwarzanie produktów leczniczych, stanowiących podstawę terapii tej grupy chorych, jest oparte o nowoczesne i zaawansowane technologie, co tłumaczy wysoką ich cenę [65]. Oprócz stosowania profilaktyki krwawień, koszty leczenia pacjentów z hemofilią A obejmują także koszty leczenia na żądanie, koszty leczenia powikłań krwawień, w tym dostawowych [65]. Szczególnym wyzwaniem terapeutycznym są przypadki ciężkiej hemofilii. Ze względu na dużą częstość krwawień, tę grupę chorych cechuje konieczność licznych porad lekarskich i hospitalizacji, wysokie koszty leczenia i rehabilitacji [60]. Krwawienia do jednego lub więcej stawów docelowych mają znaczący wpływ na zwiększenie bezpośrednich kosztów niezwiązanych z lekami u pacjentów z ciężką hemofilią [52].

Niemniej jednak stosowanie profilaktyki u pacjentów z ciężką hemofilią wiąże się ze statystycznie istotną redukcją liczby wizyt na oddziale ratunkowym i epizodów krwawienia w porównaniu z osobami leczonymi epizodycznie [53].

W Polsce na przestrzeni ostatnich lat koszty świadczeń związanych z leczeniem pacjentów pediatrycznych z hemofilią, niezależnie od nasilenia stopniowo malały, z 30,89 mln PLN w 2018 roku do 24,79 mln PLN w 2022 roku [68], pomimo, że liczba pacjentów wykazywała tendencję wzrostową [68].

Tabela 8. Koszty świadczeń związanych z leczeniem pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (ICD-10 D66), niezależnie od nasilenia, w latach 2018-2022, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [7], [68].

Kategoria pacjentów	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66	638	694	638	649	717
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	30,89	34,72	31,05	28,69	24,79

Kategoria pacjentów	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów pediatrycznych ≤2 roku życia z rozpoznaniem ICD-10 D66	81	80	81	74	69
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych do 2 roku życia z rozpoznaniem ICD-10 D66 [mln PLN]	1,10	1,47	1,62	1,44	1,28

W Analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Hemlibra® z 2024 roku, na podstawie danych z NFZ stwierdzono, że w programie lekowym B.15 w latach 2018-2022 leczonych było od 319 do 362 pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A w skali roku, co wiązało się z kosztami łącznymi na poziomie od 21,56 mln PLN do 31,88 mln PLN (zaobserwowano obniżenie kosztów ponoszonych na koncentraty czynnika FVIII). Główną składową kosztów w programie są koszty czynników krzepnięcia, a w 2021 roku wszyscy pacjenci leczeni w programie przeszli na leczenie rekombinowanymi czynnikami VIII [67], [68].

Tabela 9. Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66), leczonych w latach 2018-2022 w ramach programu lekowego B.15 i wartość sprawozdanych świadczeń dotyczących ich leczenia [68].

Kategoria pacjentów	2018	2019	2020	2021	2022
SUMA WARTOŚCI SPRAWOZDANYCH DLA PACJENTÓW Z ROZPOZNANIEM ICD-10 D66 [MLN PLN]					
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B [mln PLN]	1,03	1,06	1,06	1,05	1,65
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	0,15	0,12	0,13	0,13	0,18
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	0,10	0,08	0,09	0,02	0,05
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	0,03	0,02	0,02	0,04	0,04
Leczenie w warunkach domowych					
Leczenie w warunkach domowych - liczba pacjentów	257	294	301	301	317
Suma wartość sprawozdana [PLN]	0	0	0	0	0
Osoczowe czynniki krzepnięcia – czynnik VIII (FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS)					
Osoczowe czynniki krzepnięcia VIII - liczba pacjentów	181	172	156	-	-
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	16,51	18,62	4,84	-	-
Rekombinowane czynniki krzepnięcia - czynnik VIII (FACTOR VIII COAGULATIONIS HUMANUS RECOMBINATE)					
Rekombinowane czynniki krzepnięcia czynnik VIII -	129	158	334	338	353
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	10,85	11,98	22,24	24,58	19,62

Kategoria pacjentów	2018	2019	2020	2021	2022
Łącznie					
Liczba pacjentów leczonych w programie z rozpoznaniem ICD 10 D 66	319	334	350	348	362
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	28,67	31,88	28,38	25,83	21,56

Koszty pośrednie

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci pediatryczni, zatem osoby jeszcze nieaktywne na rynku pracy. Niemniej jednak w przypadku dzieci z ciężką hemofilią, rodzice (najczęściej matka) rezygnują z pracy zarobkowej oraz silnie ograniczają kontakty społeczne, w pełni poświęcając się opiece nad chorym dzieckiem, co wiąże się z kosztem utraconej produktywności. Obowiązek utrzymania rodziny spoczywa wtedy zazwyczaj na jednym rodzicu, co może pogorszyć status materialny rodziny [28]. Do innych kosztów pośrednich należą między innymi koszty transportu do placówek służby zdrowia i dodatkowych wizyt lekarskich.

Podsumowując, hemofilia A generuje obciążenie zarówno społeczne jak i ekonomiczne, wynikające przede wszystkim z kosztów profilaktyki oraz leczenia powikłań. Wielkość obciążenia społeczno-ekonomicznego jest zależna od ciężkości choroby oraz wdrożenia odpowiedniego leczenia. Zastosowanie odpowiedniej profilaktyki krwawień może ograniczyć koszty leczenia powikłań hemofilii, w szczególności stawowe i dłużej utrzymać sprawność pacjenta.

2.8. METODY LECZENIA HEMOFILII A

Podstawową metodą postępowania w hemofilii jest kompleksowa opieka obejmująca wielodyscyplinarne działania zapewniające rozpoznanie i leczenie samej choroby oraz jej powikłań [9].

W opublikowanych przez World Federation of Hemophilia (WFH) w 2020 r. zaleceniach, przytoczonych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej głównie podkreśla się następujące priorytety [9]:

- zapobieganie krwawieniom i uszkodzeniom stawów;
- natychmiastowe leczenie epizodów krwawienia, w tym fizjoterapię i rehabilitację po krwawieniach do stawów, utrzymanie odpowiedniej kondycji fizycznej;
- leczenie bólu;
- profilaktykę wystąpienia inhibitora brakującego czynnika krzepnięcia – a w razie wystąpienia jego eradykację;

- regularną opiekę stomatologiczną;
- ocenę jakości życia oraz wsparcie psychospołeczne;
- ciągłą edukację i wsparcie dla pacjentów i opiekunów.

Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią A lub B w profilaktyce i w leczeniu krwawień jest uzupełnianie niedoboru brakującego czynnika krzepnięcia. Ogólne zasady postępowania substytucyjnego sprowadzają się do:

- wyboru odpowiedniego preparatu;
- ustalenia właściwej dawki, tak aby po przetoczeniu aktywność brakującego czynnika w osoczu biorcy wzrosła do granic zapewniających hemostazę;
- powtarzania przetoczeń w odpowiednich odstępach czasu [9].

W leczeniu ciężkiej hemofilii A stosuje się koncentraty niedoborowego czynnika krzepnięcia VIII (terapia substytucyjna). Koncentraty te podaje się w celu:

- profilaktyki występowania krwawień;
- zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie „na żądanie”).

Definicja kategorii leczenia substytucyjnego w hemofilii przedstawiono w Tabeli 10. W leczeniu hemofilii stosuje się także desmopresynę i różne leki wspomagające, które, co prawda, nie zwiększają aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, ale wpływają korzystnie na hemostazę w innych mechanizmach [3].

Tabela 10. Definicja leczenia substytucyjnego w hemofilii [3].

Termin	Definicja
Leczenie epizodyczne („na żądanie”)	Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia
Długoterminowa profilaktyka	
Pierwotna profilaktyka	Regularne, długoterminowe * wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia *
Wtórna profilaktyka	Regularne, długoterminowe * wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów ** i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych
Trzeciorzędowa profilaktyka	Regularne, długoterminowe * wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów
Inne formy profilaktyki	
Okresowa profilaktyka	Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku

* długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku

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

Według aktualnego programu lekowego B.15, w ramach którego są refundowane FVIII w populacji pediatrycznej rozróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotna profilaktyka krwawień dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii A lub wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia osoczo pochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia. Wtórna profilaktykę krwawień prowadzi się u dzieci chorych na hemofilię A lub B od 1. dnia życia do ukończenia 18. życia, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów [9], [64].

Do leków hemostatycznych stosowanych u chorych na hemofilie A należą:

- koncentraty FVIII:
 - wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczo pochodne czynniki krzepnięcia);
 - rekombinowane koncentraty FVIII (wytwarzane metodami inżynierii genetycznej);
 - rekombinowane koncentraty FVIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (ang. *extended half-life; EHL*),
- emicizumab;
- desmopresyna (ang. *1-deamino-8-D-arginino wazopresyna; DDAVP*),
- leki wspomagające: kwas traneksamowy i miejscowe środki hemostatyczne;
- w fazie badań i rejestracji – terapia genowa [3], [9].

Osoczo pochodne koncentraty FVIII

Są wytwarzane z puli osocza pobranego od tysięcy dawców, w toku produkcji oczyszczane z domieszek różnych białek oraz obowiązkowo poddawane procedurom inaktywacji lub eliminacji wirusów (niemniej jednak wciąż istnieje ryzyko przeniesienia niektórych wirusów lub prionów) [3], [9].

Rekombinowane koncentraty FVIII

Są wytwarzane przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen odpowiedniego czynnika krzepnięcia. Uwalniany do podłoża hodowlanego rFVIII oczyszcza się metodami chromatografii immunopowinowactwa i stabilizuje za pomocą odpowiednich związków białkowych lub cukrowych. Koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia ostatniej, czyli 3., generacji nie zawierają w podłożu hodowlanym żadnych białek pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, a do ich stabilizacji nie używa się ludzkiej albuminy. Koncentraty rFVIII nie zawierają czynnika von Willebranda. Rekombinowane czynniki krzepnięcia także poddaje się w toku produkcji procedurom inaktywacji wirusów [3], [9].

Czynniki krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania (SHL; ang, *short-half life*) i wydłużonym okresie półtrwania (EHL; ang *extended half-life*)

W 2003 roku pierwszy rekombinowany FVIII, który był wolny od dodatków ludzkich i zwierzęcych (rurioktokog alfa), został dopuszczony do stosowania w hemofilii A. Rurioktokog alfa ma standardowy okres półtrwania wynoszący 10–14 godzin (SHL), co oznacza, że profilaktyka wymaga dawkowania co drugi dzień. Potrzeba lepszej ochrony przed krwawieniem doprowadziła do opracowania rekombinowanych czynników FVIII, które pozostawały w krążeniu dłużej. Pierwszy FVIII o wydłużonym okresie półtrwania (EHL) był dostępny w 2010 r. Obecnie dopuszczone produkty EHL FVIII zostały wyprodukowane poprzez połączenie FVIII z domeną przeciwciała Fc lub przez pegylację FVIII:

- efmoroktokog alfa (Elocta®) ma okres półtrwania 19,0 godzin;
- damoktokog alfa pegol, rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) i turcotocog alfa pegol (Esperoct®) mają okres półtrwania odpowiednio 18,7 godzin, 14,3 godzin, 19,0 godzin.

Aktualnie stosowane EHL FVIII wykazują 1,4- do 1,6-krotną poprawę okresu półtrwania w porównaniu z FVIII o standardowym okresie półtrwania, a produkty EHL wymagają zastrzyków zazwyczaj co 3 do 7 dni, co ułatwia podawanie u pacjentów z hemofilią [3], [9], [7], [61].

Nowa klasa rekombinowanych czynników krzepnięcia o ultradługim okresie półtrwania

Efanezoktokog alfa to nowa klasa terapii zastępczej FVIII zaprojektowana w celu oddzielenia rekombinowanego FVIII od endogennego VWF i pokonania narzuconego przez VWF pułapu okresu półtrwania. Efanezoktokog alfa składa się z pojedynczego rekombinowanego białka FVIII i trzech dodatkowych składników, które przyczyniają się do jego wydłużonego okresu półtrwania: domeny Fc, która ułatwia recykling przez noworodkową ścieżkę receptora Fc, kowalencyjnego wiązania z domeną wiążącą VWF D'D3 FVIII w celu oddzielenia rekombinowanego FVIII od endogennego VWF oraz dwóch polipeptydów XTEN w celu ochrony efanezoktokogu alfa przed degradacją proteolityczną i klirenssem. W badaniu farmakokinetyki i farmakodynamiki w grupie zdrowych ochotników podanie pojedynczej dawki efanezoktokogu alfa przełożyło się na średni geometryczny okres półtrwania wynoszący 43,3 godziny, co stanowiło okres około trzy do czterech razy dłuższy niż w przypadku EHL rurioktokogu alfa pegol (15,4 godziny) i SHL oktokogu alfa (11,0 godzin). Wykazano, że wstrzyknięcia efanezoktokogu alfa raz w tygodniu zapewniały wysoką, długotrwałą aktywność FVIII w zakresie od normalnego do prawie prawidłowego (>40%) przez znaczną część tygodnia.

Porównania czasów półtrwania wybranych czynników krzepnięcia VIII o przedłużonym okresie półtrwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Informacje dotyczące zarejestrowanych i będących w toku badań klinicznych dotyczących rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia VIII o wydłużonym czasie półtrwania [1], [3].

Nazwa czynnika	Technologia otrzymywania	Linia komórkowa	T ½ dzieci dorośli) [godziny]	Dawkowanie w profilaktyce [j.m./kg]
efmoroktokog alfa	fuzja cząsteczki rFVIII pozbawionej domeny B z fragmentem Fc IgG1	Nerka embrionu ludzkiego	12,3-16 (19)	50 co 3-5 dni
rurioctog alfa pegol	losowa pegylacja pełnołańcuchowej cząsteczki rFVIII	jajnik chomika chińskiego	11,8-13,4 (14,7)	40-50 co 3-4 dni
damoktokog alfa pegol	dołączenie cząsteczki PEG do domeny C cząsteczki rF8 pozbawionej domeny B	jajnik chomika chińskiego	16,8 (17,4)	30-40 2 razy w tyg. 45-60 j. co 5 dni
turoktokog alfa pegol	dołączenie cząsteczki PEG do domeny C cząsteczki rFVIII ze zmodyfikowaną domeną B	jajnik chomika chińskiego	13,6-15,8 (19,9)	50 co 4 dni
efanezoktokog alfa	fuzja cząsteczki rFVIII bez domeny B z podwójnym fragmentem Fc, domeną D'D3 czynnika von Willebranda i 2 polipeptydów XTEN®	Nerka embrionu ludzkiego	(37,3)	50 co 7 dni

j.m. – jednostki międzynarodowe. Kolorem zielonym oznaczono opcje refundowane w Polsce w populacji pediatrycznej.

Zasady dotyczące stosowania koncentratów czynnika VIII u dzieci z ciężką hemofilią

Celem postępowania terapeutycznego jest umożliwienie chorym na hemofilię prowadzenia zdrowego trybu życia i aktywności fizycznej o jakości porównywalnej z ludźmi zdrowymi. Standardem postępowania w tej grupie pacjentów jest spersonalizowana profilaktyka oparta na **wyniku indywidualnej analizy farmakokinetyki czynnika krzepnięcia stosowanego u danego pacjenta**. Podobnie WFH zaleca pacjentom z ciężkim fenotypem hemofilii A profilaktykę koncentratami czynnika krzepnięcia (SHL lub EHL) według ich indywidualnych potrzeb i stylu życia, w dawkach i odstępach między dawkami, które pozwalają na wystarczającą aktywność niedoborowego czynnika przez cały czas, aby zapobiec wylewom krwi do stawów oraz krwawieniom samoistnym i przełamującym [3], [9]. **Indywidualizacja terapii substytucyjnej w hemofilii jest wciąż jedną z największych potrzeb i wyzwań w hemofilii A [3]**

Program lekowy B.15, w ramach którego są w Polsce refundowane czynniki krzepnięcia w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, zezwala w profilaktyce pierwotnej i wtórnej na stosowanie dawek koncentratów FVIII w zależności od wyników indywidualnej analizy farmakokinetyki brakującego czynnika krzepnięcia oraz od aktualnej aktywności ruchowej chorego dziecka. W przypadku wystąpienia krwawienia u pacjenta w trakcie profilaktyki interwencyjnie należy stosować ten sam preparat VIII czynnika krzepnięcia co w profilaktyce [9].

Wyższa aktywność czynnika VIII przekłada się na niższe ryzyko krwawień. Utrzymanie jak najwyższej aktywności czynnika VIII jest sugerowane dla chorych ze stawami docelowymi lub artropatią,

osób aktywnych fizycznie (czyli dzieci i nastolatków) oraz u których występują krwawienia przy niższych aktywnościach czynnika VIII. Intensywną aktywność fizyczną przy leczeniu EHL-FVIII powinno się podejmować przy aktywności czynnika VIII nie niższej niż 15% [8].

Jak wskazano w wytycznych z 2022 roku [9], w profilaktyce z zastosowaniem czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania (SHL) trzeba pamiętać, że najmłodszy chorzy z hemofilią A wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu nawet co drugi dzień, co wymaga dostępu do naczyń obwodowych, co jest szczególnie obciążające, zwłaszcza dla najmłodszych dzieci i ich opiekunów. Leczenie to może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i ograniczenia istotnych aktywności, co wpływa na niską ocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Skutkuje to ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń i pomijania podań koncentratów, co może przekładać się na krwawienia i uszkodzeniem narządu ruchu. Odpowiedzią na te niedogodności tj. potrzebę zapewnienia aktywności czynnika VIII **≥ 40 IU/dl umożliwiającej normalizację hemostazy** (a więc jak u osoby zdrowej) przez większość tygodnia, było wyprodukowanie koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania (EHL). Dzięki zastosowaniu EHL możliwe jest utrzymanie wyższej minimalnej aktywności niedoborowego czynnika VIII przed kolejnym podaniem (trough level) i jednocześnie redukcja rocznej liczby wstrzyknięć .

Oznacza to, że zastosowane EHL może poprawić efektywność terapii, przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz jakość życia związaną ze zdrowiem w profilaktyce u dzieci z hemofilią A [8].

Emicizumab

Jest to rekombinowane monoklonalne, dwuswoiste, humanizowane przeciwciało, które wiążąc aktywny czynnik krzepnięcia IX z czynnikiem krzepnięcia X, przywraca zdolność generowania trombiny w osoczu pozbawionym VIII czynnika krzepnięcia. Lek podaje się podskórnie, w schemacie raz w tygodniu, raz na 2 tygodnie lub raz na 4 tygodnie, jedynie w ramach leczenia profilaktycznego. W przeciwieństwie do koncentratów czynnika VIII, emicizumab nie jest wskazany do doraźnego leczenia krwawień ani do kontrolowania krwawień okołoooperacyjnych [9].

Desmopresyna i inne leki wspomagające

W terapii wspomagającej u pacjentów z ciężkimi skazami krwotocznymi stosowane są leki antyfibrynolityczne, które hamując fibrynolizę, utrzymują i stabilizują skrzep. Takim lekiem jest dostępny obecnie na polskim rynku kwas traneksamowy. Aby zapewnić miejscową hemostazę, wykorzystuje się m.in. spongostan (głównie przy krwawieniu z nosa), kleje fibrynowe (przy ekstrakcji zęba), żele płytkowe [9].

Desmopresyna to syntetyczny analog naturalnego hormonu arginino-wazopresyny. Stwierdzono, że po zastosowaniu DDAVP dochodzi do wzrostu aktywności czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda przez pobudzenie receptorów wazopresynowych typu 2 (V2) w szlaku zależnym od cAMP (cykliczny

adenozynomonofosforan). DDAVP powoduje uwalnianie zmagazynowanych w śródbłonku naczyniowym obu tych czynników (obserwuje się 2-6-krotny wzrost ich aktywności w osoczu). Lek ten stosowany jest głównie w łagodnych postaciach hemofilii [9].

Terapia genowa

Valoctocogen roxaparvovec to wektor terapii genowej oparty na wirusie adenowirusowym (AAV5), który wyraża sekwencję kodującą ludzkiego FVIII z usuniętą domeną B z promotora selektywnego dla hepatocytów. Jest podawany jako pojedynczy wlew dożylny i oczekuje się, że przeniesie gen do komórek wątroby, umożliwiając im produkcję FVIII. Terapia genowa została warunkowo dopuszczona do stosowania w Europie w sierpniu 2022 r. w profilaktyce ciężkiej hemofilii A u dorosłych bez przeciwciał AAV5. Rejestracja została wydana na podstawie założenia, że korzyści z leczenia przewyższają jego ryzyko, ale potrzebne są dodatkowe dowody kliniczne [57], [58].

2.8.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE TERAPII

Regularne i terminowe wizyty kontrolne z oceną występowania krwawień oraz aktywności czynnika VIII w przypadku hemofilii A są niezbędne w trakcie terapii [3].

W ramach opieki nad pacjentem z hemofilią należy m.in.:

- regularnie oceniać stan narządu ruchu;
- przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku inhibitora FVIII;
- monitorować wirusy przenoszone drogą krwi i produktów krwiopochodnych;
- leczyć powikłania samej skazy (np. zapalenie błony maziowej stawu, artropatię hemofilową), jak również walczyć z powikłaniami leczenia substytucyjnego (np. inhibitorem, wirusowym zapaleniem wątroby).

Istotne jest także informowanie rodziców chorego dziecka, a później samego pacjenta o konieczności dbania o dostęp do żył obwodowych oraz nauczanie chorego samodzielnego wykonywania iniekcji dożylnych. U małych dzieci nierzadko konieczne jest założenie cewnika do żyły centralnej [3].

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.15 [64], ocena skuteczności leczenia hemofilii A obejmuje następujące badania, które należy wykonać w zależności od oceny klinicznej:

- RTG stawów - nie częściej niż raz w roku;
- USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku;
- NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.

W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego

pacjenta [64].

Badania w monitorowaniu leczenia:

- aminotransferaza alaninowa co najmniej raz w roku;
- aminotransferaza asparaginianowa co najmniej raz w roku;
- obecność przeciwciał anty-HBs;
- obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anty-HBs), u dodatnich przeciwciała anty-HBc i anty HBe, DNA HBV;
- przeciwciała anty-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;
- przeciwciała anty-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;
- USG naczyń w okolicy dojścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;
- badanie ogólne moczu.

Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań [64]:

- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT);
- ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).

Ponadto w przypadku pacjentów przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia (w tym w leczeniu hemofilii A) należy okresowo dokonywać oznaczanie inhibitora [64]:

- do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;
- powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;
- w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;
- w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.

W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.

W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii) [64].

2.8.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W LECZENIU HEMOFILII A

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 stycznia 2025 roku [64], leczenie hemofilii A w populacji pediatrycznej odbywa się w ramach programu lekowego B.15 („Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”), w którym w ramach pierwotnej oraz wtórnej profilaktyce krwawień refundowane są:

- koncentraty czynnika VIII osoczopochodnego;
- koncentraty czynnika VIII rekombinowanego;
- koncentraty czynnika VIII rekombinowanego o przedłużonym działaniu;
- emicizumab.

W Obwieszczeniu wskazano szczegółowe schematy dawkowania czynników w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego. Dodatkowo wskazano, że dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B [64].

Tabela 12. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce, w leczeniu hemofilii A u dzieci, w ramach programu lekowego B.15 (stan na marzec 2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa
Emicizumabum	Hemlibra, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	1305.0, Emicizumab
	Hemlibra, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	
	Hemlibra, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	
	Hemlibra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml	
Factor VIII coagulationis humanus (osoczopochodne czynniki krzepnięcia VIII)	Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 j.m.	1090.2, Factor VIII coagulationis humanus
	Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	
	Immunate 1000 IU FVIII/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.	
	Immunate 250 IU FVIII/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.	
	Immunate 500 IU FVIII/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol.	
	Octanate 1 000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	
	Octanate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	
	Octanate 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	
Moroctocogum alfa	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. (250 j.m./ml)	1090.1, Factor VIII

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa
	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. (500 j.m./ml)	coagulationis humanus recombinante
	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. (62,5 j.m./ml)	
	ReFacto AF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. (125 j.m./ml)	
Octocogum alfa	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	
	Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	
Efmoctocogum alfa	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU	
	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU	
	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU	
	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	
	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU	
	Elocta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	
Ruriotocogum alfa pegolum	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	
	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	
	Adynovi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	

W ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” [65], [67] w obrębie modułu 1 zapewnione są koncentraty czynnika VIII (przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia VIII osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu, w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego) niezależnie od wieku pacjenta. Wymienione przeznaczenie leków (dotyczących hemofilii A) to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; program immunotolerancji; profilaktyka chorego z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem, niezależnie od wieku; leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne.

W obrębie modułu 2 Narodowego Programu zapewnione są:

1. koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

2. koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym pacjentom, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczopochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLW MiPB.
3. w przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX (nie dotyczy pkt 1 i 2) warunkiem dostępu do leczenia rekombinowanymi czynnikami jest weryfikacja przez lekarza z ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i wydanie opinii Radzie Programu oraz ostateczna kwalifikacja przez Radę Programu.
4. koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia osobom po ukończeniu 18 roku życia, które w chwili przejścia z ośrodka pediatrycznego do ośrodka dla dorosłych otrzymywały ww. koncentrat w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

Wymienione przeznaczenie leków dla hemofilii A to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; profilaktyka dziecka chorego na hemofilię A lub B niepowikłaną inhibitorem, przez okres poprzedzający włączenie do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” i pod warunkiem rozpoczętej procedury kwalifikacji do tego programu; program immunotolerancji (o ile niemożliwe jest wykazanie odpowiedzialności podmiotu odpowiedzialnego za wytworzenie inhibitora); leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne [65], [67].

Aktualnie, produkt leczniczy Altuvect® (efanezoktokog alfa) nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

2.9. WYTTCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ DOTYCZĄCE LECZENIA HEMOFILII A

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

Zidentyfikowano następujące wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia pacjentów z hemofilią A:

- polskie wytyczne Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów z 2016 roku [3];
- rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej z 2022 roku [9];
- światowe wytyczne World Federation of Hemophilia (WFH) z 2020 roku [7];
- międzynarodowe wytyczne International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) z 2024 roku [33];
- wytyczne brytyjskie British Society for Haematology (BSH) z 2020 roku [32];
- konsensus panelu ekspertów z 2017 roku [34];
- wytyczne amerykańskie Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) z lat 2022-2024 [29], [30], [31].

Szczegółową analizę ww. wytycznych przedstawiono w aneksie, w rozdziale 9.1, natomiast poniżej zamieszczono podsumowanie kluczowych informacji.

Podsumowanie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia hemofilii A

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej dotyczyły głównie ogólnej populacji pacjentów z hemofilią A (tj. w różnych grupach wiekowych) [3], [7], [33], [32], [29], [30], [31] za wyjątkiem polskich wytycznych [9], dedykowanych bezpośrednio populacji pediatrycznej. W wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do możliwości zastosowania efanezoktokogu alfa, co może wynikać z faktu, że wyniki kluczowych badań III fazy dla tego leku zostały opublikowane po dacie publikacji wytycznych. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że w odnalezionych dokumentach dla czynników VIII na ogół stosowana jest terminologia odnosząca się do pochodzenia czynnika (osoczopochodny vs rekombinowany) jak i czasu półtrwania (standardowy vs o wydłużonym działaniu) i rzadko pojawiają się odniesienia do konkretnych produktów leczniczych. Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom

krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.

Należy zaznaczyć, że wytyczne polskie często powołują się na światowe wytyczne World Federation of Hemophilia (WFH) [7]

Zasadniczo wskazano, że:

- osoby chore na hemofilię muszą mieć dostęp do bezpiecznego i skutecznego leczenia o optymalnej skuteczności w zapobieganiu krwawieniom i leczeniu wszelkich krwawień samoistnych, przełomowych i związanych z urazem. W wielu przypadkach wiąże się to z leczeniem określonym koncentratem czynnika krzepnięcia lub innymi produktami hemostatycznymi [7], [9];
- ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczipochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych; w wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda [3], [7];
- u pacjentów z ciężką hemofilią A zaleca się profilaktykę koncentratami czynnika krzepnięcia (standardowymi lub o wydłużonym okresie półtrwania) w dawce i odstępie dawkowania (zależnym od właściwości farmakokinetycznych koncentratu czynnika krzepnięcia), które umożliwiają zapewnienie wystarczającej ilości czynnika krążącego, aby zapobiec krwawieniu do stawów oraz krwawieniu samoistnemu i przełomowemu, a także by zachować funkcję układu mięśniowo-szkieletowego w oparciu o indywidualne potrzeby i styl życia [3], [7];
- coraz powszechniejsza jest świadomość i dowody na to, że minimalne poziomy czynnika wynoszące 1–3 IU/dl (1%–3%) są niewystarczające, aby całkowicie zapobiec krwawieniom u wszystkich osób z hemofilią i umożliwiają sporadyczne krwawienia kliniczne i subkliniczne, co skutkuje stopniowym postępowaniem choroby stawów w ciągu całego życia [7], [32], [34];
- im wyższe poziomy czynnika krzepnięcia VIII przez maksymalnie długi czas od podania, tym mniejsze ryzyko krwawienia. Na każdy 1% wzrostu wyjściowych poziomów czynnika (u osób z hemofilią niepodlegających profilaktyce) następuje zmniejszenie częstości krwawień, a gdy wyjściowe poziomy czynnika VIII przekraczają 15 IU/dl (15%), samoistne krwawienia zdarzają się rzadko [7];
- stosowanie czynników krzepnięcia na żądanie nie powinno być uważane za długoterminową opcję leczenia hemofilii, ponieważ nie zmienia jej naturalnej historii samoistnych krwawień i powiązanych powikłań [7], [33];
- dawkowanie czynników krzepnięcia powinno być spersonalizowane w oparciu o aktywność danej osoby, styl życia i farmakokinetykę postępowania z czynnikami - wyższe poziomy minimalne mogą wymagać większych dawek lub częstszych wstrzyknięć koncentratów czynników krzepnięcia [3], [7], [32], [34], [29], [30], [31];

- najmłodszy chorzy z hemofilią A wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu nawet co drugi dzień. Tym samym dla pacjentów bardzo istotny jest dostęp do naczyń obwodowych, co szczególnie u najmłodszych i ich opiekunów jest bardzo obciążające. Leczenie to może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i ograniczenia istotnych aktywności, co wpływa na niską ocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Odpowiedzią na te niedogodności było wytworzenie koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania [3], [9];
- wybór produktu zastępującego czynnik krzepnięcia musi być podejmowany wspólnie z osobą chorą na hemofilię i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym. Droga podania powinna być uzgodniona z rodzicem/opiekunem w zależności od łatwości dostępu żylnego, współpracy dziecka, możliwości technicznych i warunków socjalnych [32].

2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ A

Pacjentom z ciężką hemofilią A oraz ich opiekunom towarzyszy nieustanna obawa o odpowiednią ochronę przed krwawieniami, która wymusza często ograniczenia aktywności fizycznej:

- ryzyko krwawienia, skuteczność leczenia i rygorystyczny harmonogram wstrzyknięć czynnika VIII zwiększają obciążenie psychiczne związane z chorobą, nawet jeśli pacjenci otrzymują profilaktykę [44];
- w europejskim badaniu osób z ciężką hemofilią A większość (78%) chorych powstrzymała się od aktywności takich jak sport i podróże, ze względu na zdrowie stawów, a połowa (49%) zgłosiła regularne krwawienia i/lub bóle stawów, pomimo zgłaszanego przez nich przestrzegania leczenia [45].

Zapalenie błony maziowej jest powszechne, jednak krwawienia te są często subkliniczne i nie są zauważane podczas badania fizykalnego, szczególnie u osób otrzymujących terapię profilaktyczną:

- w badaniu u 66 dorosłych z hemofilią (ciężką, n=53) przerost błony maziowej wykryto za pomocą USG w 107/203 stawach (44% uczestników). Objawy obejmowały obrzęk, ból lub wcześniejsze krwawienia stawowe, jednak zapalenie błony maziowej było klinicznie nieme w 45% stawów [46];
- w badaniu DYNAMO w grupie osób z umiarkowaną (n=19) lub łagodną (n=32) hemofilią A mediana rocznego wskaźnika krwawienia stawowego wynosiła 0,0 (IQR: 0,0–0,2), jednak MRI wykazało, że 71% miało zmiany w obrębie tkanek miękkich w kostkach (stawach skokowych), a 35% miało zmiany osteochondralne [47].

Stosowanie stałej profilaktyki krwawień należy więc rozpocząć jak najwcześniej w przypadku braku choroby stawów, aby zapobiec nawracającym krwawieniom, postępującemu uszkodzeniu stawów i

przewlekłej artropatii. **Niemniej jednak u niektórych dzieci pomimo profilaktyki dostosowanej do ich trybu życia i zgodnej z możliwościami, które stwarza Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu B.15, dochodzi do nawracających wylewów do stawów**, co powoduje stopniowe narastanie artropatii hemofilowej, generując konieczność przeprowadzenia synowektomii, czyli usunięcia lub destrukcji przerośniętej błony maziowej [9].

Istnieje zatem silna potrzeba możliwie pewnej i najmniej obciążającej terapii substytucyjnej, która pozwoliłaby prowadzić pacjentom normalny tryb życia, bez ograniczeń aktywności fizycznej.

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 [12]. Utrzymywanie poziomu FVIII ≥ 40 IU/dl zapewnia normalizację hemostazy, pozwalając osobom z hemofilią prowadzić aktywne życie i osiągnąć jakość życia porównywalną z osobami bez hemofilii:

- w badaniu 63 osób z umiarkowaną/ciężką hemofilią A otrzymujących profilaktykę ukierunkowaną na farmakokinetykę rurioktokogu alfa, przy poziomach FVIII wynoszących 30–40 IU/dl szacowano, że prawie 90% uczestników osiągnęło brak wszelkich krwawień [49];
- w badaniu 34 osób z umiarkowaną/ciężką hemofilią A otrzymujących profilaktykę ukierunkowaną na farmakokinetykę rurioktokogu alfa, nie wystąpiły żadne spontaniczne krwawienia przy poziomach FVIII ≥ 27 IU/dl [50];
- utrzymywanie aktywności FVIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (≥ 40 IU/dl) zapewnia znormalizowaną hemostazę, co skutkuje brakiem problemów ze stawami i stylem życia nieodróżnialnym od stylu życia osoby z podobnym zaburzeniem [45];

zatem istnieje potrzeba wdrażania terapii umożliwiających utrzymywanie aktywności FVIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego, co zapobiegłoby występowaniu krwawień klinicznych jak i subklinicznych, które nie są widoczne/odczuwalne dla pacjenta, ale w przypadku nawracania mogą prowadzić do uszkodzenia stawów.

Pomimo znacznego postępu w leczeniu hemofilii A, terapie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów pediatrycznych wciąż cechują się szeregiem ograniczeń.

Profilaktyka za pomocą terapii EHL FVIII powinna być spersonalizowana na podstawie aktywności fizycznej danej osoby, jednak monitorowanie farmakokinetyki jest kosztowne i uciążliwe dla pacjentów:

- w przypadku produktów SHL lub EHL FVIII wyniki dotyczące krwawienia i stawów są znacznie lepsze, gdy poziomy FVIII są personalizowane za pomocą dawkowania ustalanego na podstawie

farmakokinetyki w porównaniu z dawkowaniem z brakiem takiego dostosowania, jednak personalizacja wiąże się z częstym pobieraniem próbek krwi po wstrzyknięciu, co jest kosztowne i uciążliwe [51], [54];

- badanie fazy 3 [55], dotyczące zastosowania profilaktyki rurioktokogiem alfa pegol opartej na badaniach farmakokinetyki w hemofilii A wykazało, że odsetek pacjentów bez spontanicznych krwawień i bez krwawień stawowych był istotnie wyższy u pacjentów zrandomizowanych do grupy, w której docelowa aktywność FVIII wynosiła 8–12% w porównaniu do grupy z docelową aktywnością FVIII wynoszącą 1–3%, jednakże w trakcie 12-miesięcznego badania utrzymanie aktywności FVIII na poziomie 8–12% wymagało zastrzyków co drugi dzień.

Istnieje zatem potrzeba wdrażania w populacji pediatrycznej terapii czynnikiem VIII o możliwie długim działaniu (okresie półtrwania) i stałym, przewidywalnym dawkowaniu.

Podobnie profilaktyka emicizumabem, pomimo szeregu zalet posiada również pewne ograniczenia tj. nie może być stosowana samodzielnie w celu opanowania krwawienia, a wspomagająca terapia FVIII pozostaje wskazana w wielu sytuacjach, takich jak krwawienia przełomowe, zabiegi chirurgiczne i niektóre aktywności fizyczne:

- emicizumab nie jest przeznaczony do leczenia ostrych epizodów krwawienia i postępowania okołoperacyjnego, co ogranicza jego stosowanie do profilaktyki;
- aktywność podobna do FVIII w trakcie terapii emicizumabem utrzymuje się na poziomie ~10–15%, co oznacza, że wspomagająca terapia FVIII może być potrzebna w celu zwiększenia poziomów w celu dostosowania do aktywności fizycznej [56];
- w Polsce refundacja emicizumabu jest ograniczona do pacjentów z utrudnionym dostępem do żył lub do 2 roku życia lub u których występują co najmniej trzy udokumentowane krwawienia rocznie wymagające leczenia czynnikiem VIII, pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki; pozostali pacjenci niekwalifikujący się do leczenia emicizumabem są skazani na stosowanie koncentratów czynnika VIII, co wymaga uciążliwego podawania kilka razy w tygodniu, co również podkreślili ankietowani eksperci kliniczni [102].

Inne aktualne problemy leczenia chorych na hemofilię to trudny dostęp żylny u części pacjentów, który nie sprzyja prawidłowemu leczeniu profilaktycznemu czynnikiem VIII [12].

Wielokrotne podkłucia 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 [68]. Zatem rzadsze stosowanie terapii substytucyjnej może znacznie podnieść komfort leczenia.

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 [3], **zatem niezbędne jest sukcesywne poszerzanie gamy dostępnych opcji terapeutycznych. Z uwagi na procedury przetargowe, w ramach których finansowane są czynniki krzepnięcia w Polsce w populacji pediatrycznej, aktualnie brak jest dostępu do czynników VIII o przedłużonym czasie półtrwania, gdyż ostatnie przetargi oraz aktualny przetarg został wygrany przez producenta leku dostarczającego oktokog alfa (czynnik VIII o standardowym okresie półtrwania) [102], [103].**

Podczas stosowania FVIII istnieje ryzyko pojawienia się inhibitora czynnika VIII czyli alloprzeciwciał wobec niedoborowego czynnika krzepnięcia (u 15-30% pacjentów z ciężką postacią hemofilii A); na wytworzenie inhibitora mają wpływ czynniki genetyczne i zewnętrzne. Wśród czynników zewnętrznych wymienia się dużą intensywność leczenia, stosowanie wysokich dawek czynnika krzepnięcia, współistniejący proces zapalny. Uważa się także, że pewien wpływ na powstanie inhibitora może mieć rodzaj podawanego preparatu – większe ryzyko stwierdza się w przypadku czynników osoczopochodnych w porównaniu z rekombinowanymi oraz wiek dziecka w chwili rozpoczęcia leczenia czynnikami krzepnięcia [3], [9]. 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 [9]. **Zatem pacjenci z ciężką hemofilią A potrzebują terapii o możliwie niskim ryzyku wystąpienia inhibitora.**

Podsumowując, szczególnie w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wdrażania terapii substytucyjnych:

- o wysokiej skuteczności klinicznej, pozwalających utrzymać aktywność FVIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego, co pozwoli na redukcję krwawień klinicznych jak i nieklinicznych dla pacjenta a także umożliwi prowadzenie standardowego trybu życia, bez ograniczeń aktywności fizycznej;
- niewymagających specjalnego dostosowywania dawki na podstawie badań farmakokinetycznych, co nie wiązałoby się z dodatkowymi wkłuciami, podnoszącymi koszty monitorowania leczenia oraz zaangażowania personelu medycznego;
- o niskiej immunogenności (niskim ryzyku wytworzenia inhibitora);
- które mogą być podawane jednocześnie w ramach profilaktyki jak i leczenia na żądanie;
- wymagających rzadkiego podawania, co sprzyjałoby mniejszemu obciążeniu pacjentów podawaniem dożylnym i lepszemu przestrzeganiu zaleceń.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie dożylnie efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [1]. Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Altuvoc[®] ma status leku sierocego, i zarejestrowany jest w leczeniu i profilaktyka 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 [2].

Mechanizm działania i właściwości efanezoktokogu alfa

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 [1].

Efanezoktokog alfa to białko FVIII, które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby nie wiązało się z endogennym czynnikiem von Willebranda (VWF), **w celu wydłużenia okresu półtrwania wynikającego z interakcji FVIII-VWF**. Domena D'D3 VWF jest regionem, który wchodzi w interakcję z FVIII. Przyłączanie domeny D'D3 VWF do białka fuzyjnego rFVIII-Fc zapewnia ochronę i stabilność FVIII i zapobiega interakcji FVIII z endogennym VWF, wydłużając w ten sposób okres półtrwania FVIII wynikającego z klirensu VWF. Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (IgG1) wiąże się z noworodkowym receptorem Fc (FcRn). FcRn jest częścią naturalnie występującego szlaku opóźniającego degradację lizosomalną immunoglobulin poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania białka fuzyjnego w osoczu [1].

Efanezoktokog alfa zawiera 2 polipeptydy XTEN, które dodatkowo zwiększają jego farmakokinetykę. Naturalna domena B FVIII (poza 5 aminokwasami) jest zastępowana pierwszym polipeptydem XTEN poprzez wstawienie go między reszty aminokwasowe FVIII N745 i E1649; natomiast drugi polipeptyd XTEN jest wstawiany między domenę D'D3 a Fc [1].

Dawkowanie efanezoktokogu alfa [1]

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.

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

Liczbę podanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika VIII w osoczu).

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII zawartego w jednym mililitrze (ml) normalnego ludzkiego osocza.

W przypadku dawki 50 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała, spodziewany odzysk w osoczu in vivo aktywności czynnika VIII wyrażonej w j.m./dl (lub % normy) określa się wg następującego wzoru: Szacowany wzrost aktywności czynnika VIII (j.m./dl lub % normy) = 50 j.m./kg × 2 (j.m./dl na j.m./kg).

Zalecenia dotyczące dawkowania dla dzieci i młodzieży są takie same jak dla dorosłych.

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

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.

Nasilenie krwotoku / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Zalecana dawka	Dodatkowe informacje
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 [1].

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 9.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A

Skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę efanezoktokogu alfa oceniano w dwóch wieloośrodkowych, prospektywnych, otwartych badaniach klinicznych fazy III przeprowadzonych w populacji wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A (< 1% endogennej aktywności FVIII lub z udokumentowaną mutacją genetyczną odpowiedzialną za ciężką hemofilią A):

- badaniu XTEND-1, do którego kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 12 lat (łącznie 158 pacjentów, w tym 25 nastolatków w wieku 12-17 lat) [1], [36], [37];
- badaniu XTEND-Kids, do którego kwalifikowano dzieci do 12 roku życia (łącznie 74 pacjentów) [1], [35].

W obu badaniach klinicznych efanezoktokog alfa stosowano w ramach rutynowej profilaktyki w zarejestrowanej dawce 50 j.m./kg 1x w tygodniu a ponadto i określano skuteczność hemostatyczną w leczeniu epizodów krwawienia oraz podczas postępowania okołoperacyjnego u uczestników poddawanych poważnym lub niewielkim zabiegom chirurgicznym.

Dodatkowo, oceniano również skuteczność profilaktyki efanezoktokogiem alfa w porównaniu do wcześniej profilaktycznie stosowanego czynnika VIII, w ramach porównania wewnątrzsobniczego u uczestników, którzy brali udział w prospektywnym badaniu obserwacyjnym (OBS16221) przed włączeniem do badania XTEND-1 [1].

Wyniki badania XTEND-1 [1], [36], [37]

Skuteczność efanezoktokogu alfa w rutynowej profilaktyce oceniano na podstawie średniej wartości rocznego wskaźnika krwawień (ang. *annualized bleeding rate*, ABR).

W badaniu:

- w grupie A włączono 133 pacjentów, w celu rutynowej profilaktyki efanezoktokogiem alfa w dawce 50 j.m./kg raz na tydzień przez 52 tygodni;
- w grupie B włączono 26 pacjentów otrzymujących przed włączeniem do badania epizodyczne leczenie (na żądanie) czynnikiem VIII, którzy w ramach badania otrzymywali epizodyczne leczenie (na żądanie) efanezoktokogiem alfa w dawce 50 j.m./kg przez 26 tygodni, a następnie w celu rutynowej profilaktyki w dawce 50 j.m./kg raz na tydzień przez 26 tygodni.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w zakresie rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w przypadku profilaktyki oraz leczenia na żądanie, w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A [1], [36].

Punkt końcowy	Grupa A – profilaktyka (N=133)	Grupa B	
		Leczenie na żądanie (N=26)	Profilaktyka (N=26)
Krwawienia			
Średnia liczba ABR [95% CI]	0,71 [0,52; 0,97]	21,41 [18,81; 24,37]	0,70 [0,33; 1,49]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 1,04)	21,13 (15,12; 27,13)	0,00 (0,00; 0,00)
Pacjenci bez krwawień, %	64,7	0	76,9
Spontaniczne krwawienia			
Średnia liczba ABR [95% CI]	0,27 [0,18; 0,41]	15,83 [12,27; 20,43]	0,44 [0,16; 1,20]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 0,00)	16,69 (8,64; 23,76)	0,00 (0,00; 0,00)
Pacjenci bez krwawień, %	80,5	3,8	84,6
Krwawienia do stawów			
Średnia liczba ABR [95% CI]	0,51 [0,36; 0,72]	17,48 [14,88; 20,54]	0,62 [0,25; 1,52]
Mediana ABR [IQR]	0,00 (0,00; 1,02)	18,42 (10,80; 23,90)	0,00 (0,00; 0,00)
Pacjenci bez krwawień, %	72,2	0	80,8

IQR – rozstęp międzykwartylowy. Wszystkie analizy punktów końcowych obejmujących krwawienia są oparte na przypadkach leczonych krwawień.

W grupie A (mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 0 (IQR: 0; 1,04), a szacowany średni roczny wskaźnik krwawienia wynosił 0,71 (95% CI: 0,52; 0,97).

Łącznie 26 pacjentów zostało włączonych do grupy B. Porównanie wewnątrzsobnicze ABR podczas pierwszych 26 tygodni leczenia na żądanie efanezoktokogiem alfa z ABR w kolejnych 26 tygodniach w trakcie profilaktyki efanezoktokogiem alfa podawanym raz na tydzień (grupa B) wykazało klinicznie

istotne zmniejszenie liczby krwawień o 97% w przypadku tygodniowego schematu profilaktycznego i zwiększenie odsetka pacjentów bez krwawień z 0 do 76,9%.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w zakresie rocznego wskaźnika krwawień (ABR) - porównanie wewnątrzsobnicze ABR w trakcie profilaktyki efanezoktokogiem alfa z profilaktyką czynnikiem VIII przed włączeniem do badania, w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A [1], [36].

Punkt końcowy	Grupa A – profilaktyka efanezoktokogiem alfa w ramach badania (N=78)	Leczenie standardowe przed włączeniem do badania – profilaktyka innymi czynnikami VIII (N=78)
Mediana okresu obserwacji (IQR) [tygodnie]	50,09 (49,07; 51,18)	50,15 (43,86; 52,10)
Krwawienia		
Średnia liczba ABR [95% CI]	0,69 [0,43; 1,11]	2,96 [2,00; 4,37]
Zmniejszenie ABR [95% CI] Wartość p	77 (58; 87) p< 0,0001	
Pacjenci bez krwawień, %	64,1	42,3
Mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	1,06 (0,00; 3,74)

W wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa średni roczny wskaźnik krwawień uległ istotnej statystycznej ($p<0,0001$) redukcji o 77% względem profilaktyki czynnikiem VIII przed badaniem (2,96 [95% CI: 2,00; 4,37] do 0,69 [95% CI: 0,43; 1,11]). Redukcja na korzyść wnioskowanej interwencji była wyższa w przypadku pacjentów stosujących przed badaniem czynniki krzepnięcia VIII o standardowym okresie półtrwania (ze średnio 3,23 do 0,79 [79]).

W badaniu XTEND-1 leczono łącznie 362 epizody krwawienia efanezoktokogiem alfa, przy czym większość z nich występowała w trakcie leczenia na żądanie w grupie B. Większość epizodów krwawienia miała miejsce do stawów. Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie była oceniana przez uczestników co najmniej 8 godzin po podaniu produktu leczniczego. Do oceny odpowiedzi zastosowano 4-punktową skalę: doskonała, dobra, umiarkowana i brak odpowiedzi.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w zakresie kontroli krwawienia, w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A [1], [36].

Liczba epizodów krwawienia		N=362
Liczba wstrzyknięć w celu leczenia epizodu krwawienia, N (%)	1 wstrzyknięcie 2 wstrzyknięcia > 2 wstrzyknięcia	350 (96,7) 11 (3,0) 1 (0,3)
Mediana dawki całkowitej w leczeniu epizodu krwawienia (j.m./kg) (IQR)	-	50,93 (50,00; 51,85)
Liczba wstrzyknięć kwalifikujących się do oceny		N=332
Odpowiedź na leczenie epizodu krwawienia, N (%)	Doskonała lub dobra Umiarkowana Brak odpowiedzi	315 (94,9) 14 (4,2) 3 (0,9)

Zdecydowana większość (96,7%) epizodów krwawienia wymagała zastosowania jedynie pojedynczej dawki efezenoktokogu alfa. U blisko 95% pacjentów uzyskano doskonałą lub dobrą odpowiedź na krwawienie, po pierwszym wstrzyknięciu wnioskowanej interwencji.

Efezenoktokog alfa podawano w 49 przypadkach przed poważnym zabiegiem chirurgicznym u 41 uczestników (32 dorosłych i 9 nastolatków i dzieci). W przypadku 48 zabiegów chirurgicznych wymagane było podanie pojedynczej dawki przedoperacyjnej w celu utrzymania hemostazy podczas zabiegu chirurgicznego; w przypadku 1 poważnego zabiegu chirurgicznego w trakcie rutynowej profilaktyki nie podano żadnej przedoperacyjnej dawki nasycającej w dniu zabiegu chirurgicznego lub przed zabiegiem chirurgicznym. Działanie hemostatyczne efezenoktokogu alfa oceniono jako „doskonałe” lub „dobre” w przypadku 48 z 49 zabiegów chirurgicznych (98%). Żaden zabieg chirurgiczny nie został oceniony z wynikiem „słabe/brak” lub „żadne”.

Oceniono dodatkowe 25 niewielkich zabiegów chirurgicznych; hemostazę określono jako „doskonałą” we wszystkich dostępnych przypadkach.

Profilaktyka z zastosowaniem efezenoktokogu alfa przez 52 tygodnie (grupa A) istotnie statystycznie poprawiała:

- stan zdrowia fizycznego ($p < 0,001$);
- intensywność bólu ($p = 0,03$);
- stan stawów ($p = 0,01$) [36].

Większość uczestników (96,6%) była „całkiem zadowolona” lub „bardzo zadowolona” z profilaktyki efezenoktokogiem alfa. Wszyscy uczestnicy woleli efezenoktokog alfa od leczenia przed badaniem [37].

Wyniki badania XTEND-Kids [1], [35]

W badaniu wzięło udział łącznie 74 pacjentów płci męskiej (38 w wieku < 6 lat i 36 w wieku od 6 do < 12 lat) z hemofilią A; wszyscy byli leczeni efezenoktokogiem alfa w dawce 50 j.m./kg 1x w tygodniu przez 52 tygodnie [1], [35].

Tabela 3. Skuteczność kliniczna efezenoktokogu alfa w zakresie rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w przypadku profilaktyki oraz leczenia na żądanie, w populacji pacjentów w wieku < 12 lat z hemofilią A [35].

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 liczba ABR [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)

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <6 lat (N=38)	Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat (N=35)	Wszyscy pacjenci (N=73)
Spontaniczne krwawienia			
Średnia liczba ABR [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 liczba ABR [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)
Liczba iniekcji w celu leczenia epizodów krwawienia			
Całkowita liczba leczonych epizodów krwawienia	17	26	43
1 iniekcja, n (%)	15 (88%)	26 (100%)	41 (95%)
2 iniekcje, n (%)	2 (12%)	0	2 (5%)
>2 iniekcje, n (%)	0	0	0

U wszystkich 74 uczestników rutynowa profilaktyka prowadziła do całkowitej średniej ABR [95% CI] wynoszącej 0,9 [0,6; 1,4] i mediany (Q1, Q3) ABR wynoszącej 0 (0; 1,0) dla leczonych krwawień. Analiza czułości (N = 73), z której wykluczono jednego uczestnika, który nie otrzymał cotygodniowego leczenia profilaktycznego określonego w protokole przez dłuższy czas, wykazała średnią wartość ABR [95% CI] równą 0,6 [0,4; 0,9] dla leczonych krwawień [mediana (Q1; Q3) 0 (0; 1,0)]. U 47 dzieci (64%) nie wystąpił żaden epizod krwawienia, który wymagałby leczenia.

Łącznie 41 z 43 epizodów krwawienia (95%) ustąpiło po 1 wstrzyknięciu efanezoktokogu alfa. Ponadto 36 z 37 ocenianych pierwszych wstrzyknięć (97%) zostało ocenionych jako prowadzące do doskonałych lub dobrych odpowiedzi.

Wykazano, że cotygodniowa profilaktyka efanezoktokogiem alfa może zapewnić długoterminowe zachowanie zdrowia stawów.

Właściwości farmakokinetyczne

Efanezoktokog alfa:

- wykazywał okres półtrwania około 4-krotnie dłuższy niż produkty zawierające czynnik VIII o standardowym okresie półtrwania i około 2,5- do 3-krotnie dłuższy niż produkt zawierający czynnik VIII o wydłużonym okresie półtrwania;
- po podaniu pojedynczej dawki 50 j.m./kg wykazywał dużą, utrzymującą się aktywność czynnika VIII z wydłużonym okresem półtrwania we wszystkich grupach wiekowych. Obserwowano trend

zwiększającej się wartości AUC i zmniejszającego się klirensu, wraz ze zwiększającym się wiekiem w grupach pediatrycznych;

- miał profil farmakokinetyczny w stanie stacjonarnym (tydzień 26) porównywalny z profilem farmakokinetycznym uzyskanym po podaniu pierwszej dawki;
- w badaniu XTEND-1 w stanie stacjonarnym utrzymywał prawidłową do niemal prawidłowej (> 40 j.m./dl) aktywność czynnika VIII przez średnią (SD) 4,1 (0,7) dni, stosując cotygodniową profilaktykę u dorosłych. Aktywność czynnika VIII ponad 10 j.m./dl została utrzymana u 83,5% dorosłych i młodzieży przez cały czas trwania badania;
- u dzieci w wieku < 12 lat prowadził do utrzymania prawidłowej do niemal prawidłowej (> 40 j.m./dl) aktywności czynnika VIII przez 2 do 3 dni oraz aktywność czynnika VIII > 10 j.m./dl przez około 7 dni [1], [35].

Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne efanezoktokogu alfa, w populacji pacjentów z hemofilią A [1].

Punkt końcowy, średnia (SD)	Dzieci od 1 do 6 lat, N=37	Dzieci od 6 do <12 lat, N=36	Dzieci od 12 do <18 lat, N=24	Dorośli (>18 lat), N=125
Maksymalne stężenie, j.m./dl	136 (48,9) (N = 35)	131 (36,1) (N = 35)	124 (31,2)	150 (35,0) (N = 124)
Odzysk przyrostowy, j.m./dl na j.m./kg	2,22 (0,83) (N = 35)	2,10 (0,73) (N = 35)	2,25 (0,61) (N = 22)	2,64 (0,61) (N = 120)
Czas do osiągnięcia 40 j.m./dl, godz.	68,0 (10,5)	80,6 (12,3)	81,5 (12,1)	98,1 (20,1)
Czas do osiągnięcia 20 j.m./dl, godz.	109 (14,0)	127 (14,5)	130 (15,7)	150 (27,7)
Czas do osiągnięcia 10 j.m./dl, godz.	150 (18,2)	173 (17,1)	179 (20,2)	201 (35,7)
Minimalne stężenie, j.m./dl	10,9 (19,7) (N = 36)	16,5 (23,7)	9,23 (4,77) (N = 22)	18,0 (16,6) (N = 123)

Profil bezpieczeństwa i immunogenność

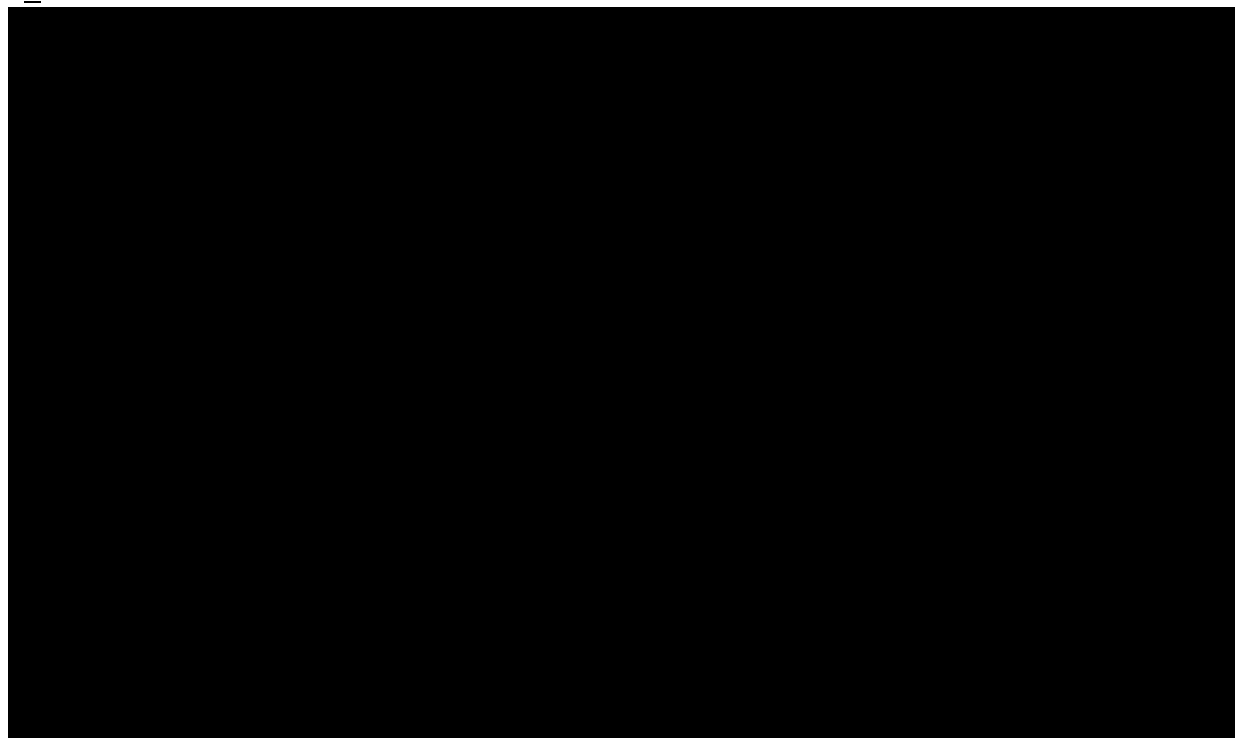
W badaniach klinicznych, uwzględniających pacjentów wcześniej leczonych nie wykryto wytworzenia inhibitorów przeciw efanezoktokogowi alfa. W trakcie badań III fazy 1,4% pacjentów kwalifikujących się do oceny wytworzyło przejściowo przeciwciała przeciw lekowi (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) w trakcie leczenia. Nie obserwowano wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej interwencji [1].

Działania niepożądane po podaniu efanezoktokogu alfa zgłaszano u 111 (40,1%) z 277 pacjentów leczonych w ramach rutynowej profilaktyki lub leczenia na żądanie; większość z nich była nieciężka.

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).

Efanezoktokog alfa w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu hemofilii

A



Podsumowując

- efanezoktokog alfa wykorzystuje sprawdzony, naturalny mechanizm działania FVIII z nowym białkiem fuzyjnym, co pozwala na znaczne wydłużenie okresu półtrwania względem dotychczas stosowanych terapii FVIII, reprezentując nową klasę FVIII z dawkowaniem raz w tygodniu;
- **efanezoktokog alfa zapewnia wysoki, stały poziom aktywności FVIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego przez znaczną część tygodnia;**
- w badaniu XTEND-1, u pacjentów z hemofilią A w wieku ≥ 12 lat, zastosowanie efanezoktokogu alfa pozwalało na utrzymanie średniego poziomu FVIII w zakresie zbliżonym do prawidłowego ($>40\%$) przez 4 dni i na poziomie 15% w dniu 7;
- w badaniu XTEND-Kids, u pacjentów z hemofilią w wieku <12 lat, zastosowanie efanezoktokogu alfa pozwalało na utrzymanie średniego poziomu FVIII w zakresie zbliżonym do prawidłowego ($>40\%$) przez 3 dni i na poziomie około 10% w dniu 7, a ponadto nie wykryto rozwoju inhibitora FVIII;

- **profil farmakokinetyczny efanezoktokogu alfa oznacza, że jest to jedyna profilaktyczna terapia w hemofilii A, która może zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania;**
- w przeciwieństwie do np. emicizumabu efanezoktokog alfa to produkt przeznaczony zarówno do profilaktyki, leczenia krwawień epizodycznych jak i postępowania okołoperacyjnego;
- aktywność koagulacyjną efanezoktokogu alfa można dokładnie i niezawodnie mierzyć za pomocą jednostopniowego testu koagulacyjnego z wieloma odczynnikami i komercyjnie dostępnymi standardami osocza;
- efektem doskonałych parametrów farmakokinetycznych jest fakt, że stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z istotnie niższym rocznym wskaźnikiem krwawień, w porównaniu do stosowanych wcześniej czynników VIII, co przejawia się bardzo wysokim odsetkiem pacjentów niedoświadczających krwawień a także pozwala na poprawę zdrowia stawów, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz redukcją bólu;
- cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa; w badaniach III fazy nie odnotowano ponadto przypadków pojawienia się inhibitora.

Zatem refundacja wnioskowanej interwencji może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z rozpatrywanej populacji odnośnie dostępu do wysoce skutecznej i bezpiecznej terapii o stałym, przewidywalnym dawkowaniu, którą podaje się rzadziej w porównaniu do dotychczas stosowanych czynników krzepnięcia VIII.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – efanezoktokogu alfa (produkt leczniczy Altuvoc[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII), brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [70] i

Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2023 roku [69], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, [69] należy dokonać porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnym. Agencja Oceny Technologii Medycznych [70] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Jako komparatory dla efanezoktokogu alfa, stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, rozważono zatem 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 efanezoktokogu 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 [68]. Zatem teoretycznie każdy czynnik może być stosowany u pacjenta spełniającego kryteria włączenia do programu.

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 [3], [7];
- od 2021 roku w Polsce wszyscy chorzy zakwalifikowani do programu lekowego B.15 otrzymywali jedynie rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII [7], [68], [42], [43], co oznacza, że czynniki osoczowe nie są stosowane w praktyce we wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych w Polsce.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową argumentację dotyczącą wyboru odpowiednich komparatorów dla efanezoktokogu alfa.

Tabela 14. 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 nie 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[®] (turoctocogum alfa¹). Obydwa wskazane produkty lecznicze stanowią koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o standardowym czasie działania [71], [72];

- 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 [103].

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.

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że również w analizach weryfikacyjnych dla innych czynników VIII, zaakceptowano analogiczny wybór komparatorów, polegający na porównaniu się z ostatnim refundowanym czynnikiem krzepnięcia VIII, który wygrał przetarg [71].

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.**

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

¹ Aktualnie turoctocogum alfa nie znajduje się na liście leków refundowanych w ramach programu lekowego B.15.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia u chorych z hemofilią A, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- **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;
- 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 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 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.

Zgodnie z wytycznymi EMA, uwzględniając fakt, że czynniki krzepnięcia są dostępne dla pacjentów, a ocena dotyczy ich innowacyjnych postaci (rekombinowane i modyfikowane postaci) podstawowa analiza powinna objąć przede wszystkim właściwości farmakokinetyczne takie jak odzysk przyrostowy, okres półtrwania, pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika VIII w zależności od czasu oraz klirens). Ocena powinna zawierać także punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną (np. ocena częstości krwawień i ich nasilenia), immunogenność (powstawanie przeciwciał neutralizujących – inhibitora czynnika krzepnięcia VIII) oraz bezpieczeństwo, w tym reakcje alergiczne i zdarzenia niepożądane [66].

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

6.1. EFANEZOKTOKOG ALFA I KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT, w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnej efanezoktokogu alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) oraz komparatorów, w leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A.

Tabela 15. Efanezoktokog alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) i komparatory w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (marzec 2025).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
Efanezoktokog alfa [interwencja wnioskowana]	Brak opinii [73]	Brak rekomendacji [73]
Emicizumab [komparator]	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku [74] w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD - 10: D66, D67)” [74] Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: • Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756; • Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442; • Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534; • Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763, w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że mechanizm dzielenia ryzyka powinien zostać pogłębiony, tak by roczny koszt terapii emicizumabem był zbliżony do rocznego przeciętnego kosztu profilaktyki rekombinowanym czynnikiem VIII. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: • należy sprecyzować stopień ciężkości krwawień i rodzaju krwawień, będących kryterium kwalifikacji do programu;	Rekomendacja nr 141/2023 z dnia 8 grudnia 2023 r. [75] Prezesa AOTMiT w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” na zaproponowanych warunkach finansowych.

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	• należy odnieść się do zakończenia terapii emicizumabem w przypadku braku jego skuteczności lub nietolerancji na lek oraz do monitorowania skuteczności terapii; • należy rozważyć kontrolę powstawania przeciwciał neutralizujących.	
	Opinia Rady Przejrzystości nr 378/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII - w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 [76] Rada Przejrzystości uznaje za zasadne włączenie produktu Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII - w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próby wywołania immunotolerancji przy pomocy standardowego postępowania zakończyły się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia. Ministerstwo Zdrowia jako priorytet wskazało populację osób dorosłych i młodzieży chorych na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII. Tym samym ocenę zawężono do zastosowania emicizumabu w leczeniu chorych powyżej 12 roku życia, z hemofilią A, powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII.	-
	Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII [77] Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie produktów leczniczych: • Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756, • Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442, • Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534, • Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763, dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”, we wskazaniu: do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII. Rada uznaje, że emicizumab dla populacji pediatrycznej powinien być finansowany w ramach programu lekowego B.15 Zapobieganie krwawieniom u dzieci z	Opinia Prezesa dotycząca oceny zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” [78] Prezes Agencji, mając na względzie opinie Rady Przejrzystości, wytyczne postępowania medycznego, odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów uznaje za niezasadne wprowadzenie produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”. Koszty emicizumabu są wyższe niż dostępnych komparatorów, a efekty kliniczne nie uzasadniają wyższej wyceny. Także inne Agencje HTA wskazywały na brak lub niewielką korzyść kliniczną. Proponowane warunki finansowe z racji ograniczeń prawnych nie mają podstawy zastosowania.

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67), zgodnie z zaproponowanymi kryteriami włączenia.	Wydane przez inne agencje HTA rekomendacje wskazują na refundację emicizumabu w standardowych warunkach refundacyjno-cenowych. Wobec powyższego poddaje się pod rozagę Pana Ministra, by ewentualną refundację emicizumabu rozważać przy uwzględnieniu warunków programu lekowego.
Oktokog alfa [komparator]	Złożony w wniosek o ocenę w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67) „ ale postępowanie zawieszone w 2019 roku [80]	

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Efanezoktokog alfa jak dotychczas nie był poddany ocenie przez AOTMiT w rozpatrywanym wskazaniu, tj. leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A.

Komparator, tj. emicizumab [75], [78], uzyskał negatywne rekomendacje Prezesa AOTMiT odnośnie finansowania w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66)”. Niemniej jednak, aktualnie jest on refundowany ze środków publicznych w tym programie.

6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej tj. efanezoktokogu alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) oraz komparatorów, w leczeniu pacjentów pediatrycznych z hemofilią A. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Oceniana interwencja oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (marzec 2025).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Efanezoktokog alfa [interwencja wnioskowana]	Agencja prowadzi aktualnie ocenę zasadności finansowania efanezoktokogu alfa w leczeniu wrodzonego niedoboru czynnika VIII [81]	Spodziewana data publikacji: 2025
	Emicizumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [82] Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Produktów Białkowych Osocza CADTH (CPEC) zaleca, aby emicizumab był refundowany w leczeniu pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII) tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki: - pacjenci z ciężką hemofilią A (wewnętrzny poziom FVIII < 1%), którzy są kandydatami do rutynowej profilaktyki w celu zapobiegania	Grudzień 2024

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		krwawieniom lub zmniejszenia częstości epizodów krwawienia; - pacjenci muszą znajdować się pod opieką hematologa z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu hemofilii A; - koszt emicizumabu dla płatnika publicznego nie powinien przekraczać kosztu leczenia dla płatnika publicznego z najtańszym zamiennikiem FVIII, który jest refundowany w leczeniu profilaktycznym pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów FVIII	
	Oktokog alfa [komparator]	Brak oceny [83]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Efanezoktokog alfa [interwencja wnioskowana]	Agencja prowadzi aktualnie ocenę zasadności finansowania efanezoktokogu alfa w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u osób w każdym wieku, cierpiących na hemofilię A, którą wcześniej leczono [84] Wstępna rekomendacja: Leku efanezoktokog alfa nie zaleca się, zgodnie z przewidywanym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, w leczeniu i zapobieganiu epizodom krwawienia u osób chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).	Spodziewana data publikacji finalnej rekomendacji: marzec 2025 Wstępna rekomendacja: maj 2024
	Emicizumab [komparator]	W trakcie oceny w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej hemofilią A [85]	-
	Oktokog alfa [komparator]	Brak oceny [86]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Efanezoktokog alfa [interwencja wnioskowana]	Brak oceny [87]	-
	Emicizumab [komparator]	Brak oceny [87]	-
	Oktokog alfa [komparator]	Brak oceny [87]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Efanezoktokog alfa [interwencja wnioskowana]	Brak oceny [88]	-
	Emicizumab [komparator]	Wykluczony z oceny [89]	Marzec 2018
	Oktokog alfa [komparator]	Brak oceny [88]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Efanezoktokog alfa [interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [105] Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację odnośnie refundacji efanezoktokogu alfa (Altuvoc®) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Lek Altuvoc® jest wskazany dla osób w każdym wieku.	Listopad 2024
		Odmowa zgody [90] Agencja HAS odmówiła zgody na wcześniejszy dostęp do efanezoktokogu alfa we wskazaniach: „Profilaktyka u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII, niedostatecznie chronionych przez dobrze prowadzoną profilaktykę za pomocą istniejących metod leczenia (FVIII i/lub emicizumabem) lub niekwalifikujących się do tego leczenia oraz u pacjentów z ryzykiem krwawienia mogącego	Luty 2024

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		pogorszyć rokowanie życiowe lub prowadzić do nieodwracalnego pogorszenia stanu mięśniowo-stawowego lub organów” oraz „Leczenie epizodów krwawień występujących podczas profilaktyki efanezoktokogiem alfa”.	
	Emicizumab [komparator]	Pozytywne opinie [91] Agencja HAS pozytywnie odniosła się do finansowania ze środków publicznych emicizumabu (Hemlibra, 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań) w „Profilaktyce zapobiegającej epizodom krwawień u pacjentów chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII): - z inhibitorami czynnika VIII; - bez inhibitorów czynnika VIII, które posiadają: • postać ciężka (FVIII < 1%) • postać umiarkowana (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym.” We wszystkich grupach wiekowych. Wskazano na brak postępu w przypadku nowej prezentacji produktu Hemlibra (emicizumab) 30 mg/ml w fiolce 0,4 mL w porównaniu z już dostępnymi prezentacjami.	2019-2024
	Oktokog alfa [komparator]	Pozytywne opinie [92] Agencja zarekomendowała finansowanie oktokogu alfa w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII)	2004-2015
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Efanezoktokog alfa [interwencja wnioskowana]	Brak oceny [93]	-
	Emicizumab [komparator]	Brak oceny [93]	-
	Octocogum alfa [komparator]	Brak oceny [93]	-
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Efanezoktokog alfa [interwencja wnioskowana]	Pozytywna ocena [93] Agencja zaleciła wpisanie efanezoktokogu alfa na listę rekombinowanych czynników VIII w leczeniu pacjentów z hemofilią A.	Październik 2024
	Emicizumab [komparator]	Pozytywna ocena [95] Agencja pozytywnie odniosła się do wpisania na listę leków refundowanych emicizumabu, w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (dziedziczny niedobór czynnika VIII) bez inhibitorów czynnika VIII, z chorobą o umiarkowanym nasileniu (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z fenotypem ciężkiego krwawienia we wszystkich grupach wiekowych.	Grudzień 2023
	Octocogum alfa [komparator]	Brak oceny [96]	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Efanezoktokog alfa [interwencja wnioskowana]	Brak oceny [97]	-
	Emicizumab [komparator]	Brak oceny [97]	-
	Octocogum alfa [komparator]	Brak oceny [97]	-

Dotychczas (marzec 2025) **niemiecka agencja G-Ba [93] oraz francuska agencja HAS [105] (po początkowej wstępnej odmowie [90]) zaleciły wpisanie efanezoktokogu alfa na listę rekombinowanych czynników VIII w leczeniu pacjentów z hemofilią A, bez ograniczeń wiekowych**. Kanadyjska agencja CADTH [81] i brytyjska NICE [84] prowadzą aktualnie ocenę zasadności finansowania efanezoktokogu alfa w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Pozostałe światowe agencje (szkocka SMC, walijska AWMSG, australijska PBAC oraz irlandzka NCPE) jeszcze nie oceniały zasadności stosowania wnioskowanej interwencji w leczeniu hemofilii A.

W przypadku komparatorów:

- emicizumabu - pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania w leczeniu hemofilii A wydały: kanadyjska agencja CADTH [82], francuska HAS [91], niemiecka G-BA [95];
- oktokogu alfa - pozytywną rekomendację odnośnie finansowania w leczeniu hemofilii A wydała francuska HAS [92].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf
- [2] Proponowany Zmodyfikowany Program lekowy B.15 „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)”
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Gajewski K. Hemofilia - przyczyny, objawy, leczenie <https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170465,hemofilia>
- [6] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2019, <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/D66> (marzec 2025)
- [7] 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>
- [8] Miller CH, Bean CJ. Genetic causes of haemophilia in women and girls. Haemophilia 2021; 27(2): e164-e79.
- [9] 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.
- [10] Kloosterman F, Zwagemaker AF, Abdi A, Gouw S i wsp. Hemophilia management: Huge impact of a tiny difference. Res Pract Thromb Haemost 2020; 4(3): 377-85.
- [11] Chistolini A, Papacchini M, Mazzucconi MG i wsp. Carrier detection and prenatal diagnosis in haemophilia A and B. Haematologica 1990; 75(5): 424-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1982946/>
- [12] Kaczmarek R. Terapia genowa hemofilii – czy wkrótce będzie możliwe wyleczenie? Postępy Biochemii 2018; 64 (4): 318-322.
- [13] Carcao M, Marijke van den Berg H, Gouider E i wsp. Prophylaxis in hemophilia. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition 2020. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf>
- [14] Zwagemaker A-F, Gouw SC, Jansen JS i wsp. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. Blood 2021; 138(26): 2853-73.
- [15] Gooding R, Thachil J, Alamelu J i wsp. Asymptomatic Joint Bleeding and Joint Health in Hemophilia: A Review of Variables, Methods, and Biomarkers. J Blood Med 2021; 12: 209-20.
- [16] Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. Journal of blood medicine 2014; 5: 207-18.
- [17] Windyga 6.3. Skazy krwotoczne. 6.3.1. Skazy krwotoczne osoczowe wrodzone 6.3.1.1. Hemofilia A. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
- [18] Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A - a systematic literature review. J Thromb Haemost 2021; 19 Suppl 1(Suppl 1): 6-20.
- [19] Carroll L, Benson G, Lambert J i wsp. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. Patient Prefer Adherence 2019; 13: 941-57.
- [20] Burke T, Rodriguez-Santana I, Chowdary P i wsp. Humanistic burden of problem joints for children and adults with haemophilia. Haemophilia 2022.
- [21] De la Corte-Rodriguez H, Bystrická L, Ball N, i wsp. Assessment of joint health in patients receiving prophylaxis for haemophilia A in five European countries: a cross-sectional survey. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10428307/>.
- [22] Steen Carlsson K, Winding B, Astermark J, i wsp. High use of pain, depression and anxiety drugs in hemophilia: >3000 people with hemophilia in an 11-year Nordic register study. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2022; In press.
- [23] Jones C, Wu Y, Burke T. Investigating the relationship between Factor Expression Levels and Annual Bleed Rates, Health-Related Quality of Life, and Costs. Sobi Data on File 2022.

- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] <https://politykazdrowotna.com/artykul/przywrocmy-dzieciom-n1239136>
- [27] <https://onkologia-dziecieca.pl/zycie-z-choroba/hemofilia-w-pytaniach-i-odpowiedziach>
- [28] PharmaSequence. Wpływ hemofilii na życie kobiet jako opiekunek, matek, partnerek pacjentów z hemofilią. RAPORT Z WYNIKÓW BADANIA SYNDYKATOWEGO ANALIZA WYWIADÓW JAKOŚCIOWYCH. Kwiecień 2021.
- [29] Medical and Scientific Advisory Council. Recommendations on the use and management of emicizumab-kxwh (Hemlibra) for hemophilia A with and without inhibitors. MASAC Document #268 [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268 Emicizumab.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268%20Emicizumab.pdf)
- [30] Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning prophylaxis for hemophilia A and B with and without inhibitors. MASAC Document #267 [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267 Prophylaxis.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267%20Prophylaxis.pdf)
- [31] Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Selected Disorders of the Coagulation System. MASAC Document 290 <https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/MASAC-Products-Licensed.pdf>
- [32] Rayment R, Chalmers E, Forsyth K i wsp. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, *British Journal of Haematology*, 2020,190,684–695. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16704>
- [33] Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P i wsp. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *J Thromb Haemost*. 2024; 22:2629–2652.
- [34] Iorio A, Iserman E, Blanchette V i wsp. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia* 2017; 23(3): e170-e9.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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 Oct 15: S0149-2918(24)00272-8.
- [38] 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* <https://doi.org/10.1007/s12325-024-03032-3>
- [39] Álvarez Román MT, Kragh N, Guyot P i wp. 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>
- [40] Tomeo F, Mariz S, Brunetta AL i wsp. Haemophilia, state of the art and new therapeutic opportunities, a regulatory perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(11): 4183-96.
- [41] World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey. <https://wfh.org/article/report-on-the-annual-global-survey-2021-now-available/>. 2021.
- [42] Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2023 roku <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [43] Uchwała Rady NFZ za II kwartał 2024 roku <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
- [44] Krumb E, Hermans C. Living with a "hemophilia-free mind" - The new ambition of hemophilia care? *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5(5): e12567.

- [45] Skinner MW, Nugent D, Wilton P i wsp. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. *Haemophilia* 2020; 26(1): 17-24.
- [46] De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC i wsp. Arthropathy in people with mild haemophilia: Exploring risk factors. *Thromb Res* 2022; 211: 19-26. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004938482200010X>
- [47] Zwagemaker A-F, Gouw SC, Jansen JS i wsp. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2021; 138(26): 2853-73. <https://ashpublications.org/blood/article/138/26/2853/476634/Incidence-and-mortality-rates-of-intracranial>
- [48] <https://www.orpha.net/en/disease/detail/98878>
- [49] Chowdary P, Fischer K, Collins PW i wsp. Modeling to Predict Factor VIII Levels Associated with Zero Bleeds in Patients with Severe Hemophilia An Initiated on Tertiary Prophylaxis. *Thromb Haemost* 2020; 120(5): 728-36. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1709519>
- [50] Valentino LA, Pipe SW, Collins PW i wsp. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. *Haemophilia* 2016; 22(4): 514-20.
- [51] Lambert T, Benson G, Dolan G i wsp. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Therapeutic Advances in Hematology* 2018; 9(9): 295-308.
- [52] O'Hara J, Walsh S, Camp C i wsp. The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia. *Health Economics Review* (2018) 8:1.
- [53] <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2015.1016228#abstract>
- [54] Ferri Grazzi E, Sun SX, Burke T, O'Hara J. The Impact of Pharmacokinetic-Guided Prophylaxis on Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization in Hemophilia A Patients: Real-World Evidence from the CHES II Study. *J Blood Med* 2022; 13: 505-16.
- [55] Klamroth R, Windyga J, Radulescu V i wsp. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. *Blood* 2021; 137(13): 1818-27. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8039905/>
- [56] ChPL Hemlibra (emicizumab) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf
- [57] Shima M, Hanabusa H, Taki M i wsp. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *New England Journal of Medicine* 2016; 374(21): 2044-53.
- [58] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220824156641/anx_156641_pl.pdf
- [59] Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Raport. Warszawa. 2014. https://www.infarma.pl/assets/files/2015/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf,
- [60] https://prowly-prod.s3.eu-west-1.amazonaws.com/uploads/landing_page_image/image/23252/Hemofilia_Raport.PDF
- [61] Marchesini E, Morfini M, Valentino L. Recent Advances in the Treatment of Hemophilia: A Review. *Biologics* 2021; 15: 221-35.
- [62] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>, marzec 2025.
- [63] Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich. Monitor Polski, Dziennik Urzędowy Rzeczypospolitej Polskiej. https://monitorpolski.gov.pl/M2021000088301.pdf#xd_co_f=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdjLWE4ZTgtZDkODhJOWFIOTZi, (marzec 2025)
- [64] 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).

- [65] Narodowy Program Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2024-2028> (marzec 2025)
- [66] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-and-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf
- [67] Analiza weryfikacyjna „Wniosek o objęcie refundacją leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/065/AWA/65_AWA_OT.423.1.27.2024_Hemlibra_04.07.2024_BIP_REOPTR.pdf
- [68] 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
- [69] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://eli.gov.pl/api/acts/DU/2023/2345/text.pdf> (marzec 2025).
- [70] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (marzec 2025).
- [71] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/108/AWA/108_AWA_OT.4231.36.2021_Adynovi_20210923.pdf
- [72] <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8699.html>
- [73] AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/> (marzec 2025)
- [74] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/132/SRP/U_401_48_335_04122023_s_140_Hemlibra_w%20ref.pdf
- [75] Rekomendacja nr 141/2023 z dnia 8 grudnia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/132/REK/BP.410.141.2023.MZ_Hemlibra_publikacja_BIP_REOPTR.pdf
- [76] Opinia Rady Przejrzystości nr 378/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/141/ORP/U_47_487_191125_o_378_Hemlibra_emicizumab_hemofilia_31s.pdf
- [77] Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/ORP/U_23_169_o_108_Hemlibra_emicizumab_31s_zacz_REOPTR.pdf
- [78] Opinia Prezesa BP.422.34.2023.MZ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/051/REK/2023%2006%2030%20Opinia%20BP.422.34.2023.MZ%20Hemlibra_wniosek_inf_publ_4552_REOPTR.pdf
- [79] 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)
- [80] <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6268-197-2019-zlc?highlight=Wyjtb3JvY3RvY29ndW0iLCJvY3RvY29ndW0iLCJydXJpb2N0b2NvZ3VtIl0=>
- [81] CADTH <https://www.cda-amc.ca/efanesoctocog-alfa> (marzec 2025)

- [82] https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%2023%2C%202020_for%20posting.pdf
- [83] CADTH <https://www.cda-amc.ca/reimbursement-review-reports>
- [84] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11106> (marzec 2025)
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11106/documents/draft-guidance>
- [85] <https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11013>
- [86] NICE <https://www.nice.org.uk/> (marzec 2025)
- [87] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/> (marzec 2025)
- [88] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/pages/lay-members/lay/all-wales-medicines-strategy-group-awmsg/> (marzec 2025)
- [89] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/emicizumab-hemlibra/>
- [90] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/altuvoc_t_decision_et_avisct_ap287.pdf (marzec 2025)
- [91] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3509119/fr/hemlibra-emicizumab-hemophilie (marzec 2025)
- [92] https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984586/fr/advate-octocog-alfa (marzec 2025)
- [93] PBAC <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pbac> (marzec 2025)
- [94] G-Ba <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1103/#beschluesse> (marzec 2025)
- [95] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6280/2023-11-16_AM-RL-XII-XIIa_Emicizumab_D-912_BAnz.pdf (marzec 2025)
- [96] G-BA <https://www.g-ba.de/> (marzec 2025)
- [97] NCPE <https://www.ncpe.ie/> (marzec 2025)
- [98] ChPL ReFacto AF https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/refacto-af-epar-product-information_pl.pdf
- [99] ChPL Elocta https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/eloceta-epar-product-information_pl.pdf
- [100] ChPL Advate https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/advate-epar-product-information_pl.pdf
- [101] ChPL Adynovi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adyнови-epar-product-information_pl.pdf
- [103] <https://zzpprzyrzymz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzyrzymz/demand/notice/public/119883/details> (marzec 2025)
- [105] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20902_ALTUVOC_T_PIC_INS_AvisDef_CT20902.pdf

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia do leczenia efanezoktokogiem alfa w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.15 [2].....	15
Tabela 2. Wytyczne dotyczące diagnostyki hemofilii A i B opracowane [2] przez Grupę Roboczą ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów w 2016 roku [3].....	22
Tabela 3. Klasyfikacja hemofilii A [3].	23
Tabela 4. Chorobowość hemofilii A w wybranych krajach europejskich [40].	29
Tabela 5. Zapadalność na hemofilii A w wybranych krajach europejskich [40], [41].....	29
Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66), niezależnie od nasilenia, w latach 2018-2022, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [7], [68].	30
Tabela 7. Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66), leczonych w latach 2018-2024 w ramach programu lekowego B.15 [7], [68], [42], [43].	31
Tabela 8. Koszty świadczeń związanych z leczeniem pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (ICD-10 D66), niezależnie od nasilenia, w latach 2018-2022, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [7], [68].....	33
Tabela 9. Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem hemofilii A (ICD-10 D66), leczonych w latach 2018-2022 w ramach programu lekowego B.15 i wartość sprawozdanych świadczeń dotyczących ich leczenia [68].	34
Tabela 10. Definicja leczenia substytucyjnego w hemofilii [3].	36
Tabela 11. Informacje dotyczące zarejestrowanych i będących w toku badań klinicznych koncentratów czynników krzepnięcia VIII o wydłużonym czasie półtrwania [1], [3].....	39
Tabela 12. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce, w leczeniu hemofilii A u dzieci, w ramach programu lekowego B.15 (stan na listopad 2024).	43
Tabela 13. Wytyczne dotyczące dawkowania efanezoktokogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia i w przypadku zabiegów chirurgicznych [1].....	53
Tabela 14. Wybór komparatorów dla efanezoktokogu alfa we wnioskowanym wskazaniu.....	63
Tabela 15. Efanezoktokog alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) i komparatory w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (listopad 2024).	67
Tabela 16. Oceniana interwencja oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych z hemofilią A (listopad 2024).	69
Tabela 17. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) odnoszących się do leczenia hemofilii A (stan na listopad 2024).	79
Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Altuvoc [®]	92
Tabela 19. Charakterystyka komparatora dla wnioskowanej interwencji – emicizumabu [56].....	96
Tabela 21. Charakterystyki komparatora dla wnioskowanej interwencji - oktokog alfa [100] i.....	102
Tabela 22. Zestawienie wyników dotyczących epidemiologii i metod leczenia w Polsce ciężkiej hemofilii A u dzieci [102].	106

Spis rysunków

Rysunek 1. Wykres zależności liczby pacjentów leczonych z hemofilią A w Programie Lekowym B.15 od ich wieku [dane z Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2022] [69].	31
--	----

9. ANEKS

9.1. SZCZEGÓŁOWA ANALIZA ZIDENTYFIKOWANYCH WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ, DOTYCZĄCYCH LECZENIA HEMOFILII A

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leczenia hemofilii A, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów pediatrycznych.

Tabela 17. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) odnoszących się do leczenia hemofilii A (stan na marzec 2025).

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
Polska [3] Grupa Robocza ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów	2016	Wytyczne postępowania w hemofilii A niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII opracowane przez Grupę Roboczą ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii pozostaje stosowanie koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (terapia substytucyjna). Koncentraty te podaje się w celu zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie „na żądanie”) albo w celu prewencji występowania krwawień (profilaktyka). <u>Wytyczne odnośnie do wyboru koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu hemofilii A i B</u> 1. W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów. 2. Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nieopisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami oszczepochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. 3. W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów FVIII zawierających czynnik von Willebranda. 4. Lekiem hemostatycznym z wyboru w leczeniu krwawień u chorych na łagodną hemofilię A jest desmopresyna. Jeśli odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca lub występują przeciwwskazania do stosowania desmopresyny, lub pojawiają się działania niepożądane po jej zastosowaniu, włącza się leczenie substytucyjne. 5. Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone (zawiera FVIII i FIX) i krioprecypitat (zawiera FVIII, ale nie zawiera FIX) nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne. 6. Nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny w leczeniu krwawień w hemofilii B, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. 7. W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo.

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		8. W chwili, kiedy ukończono formułowanie niniejszych wytycznych, koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania nie były stosowane w Polsce. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc, efmoroctocogum alfa)* został zarejestrowany w UE w listopadzie 2015 r. *) Stosowanie koncentratu rFVIII-FC: <u>Leczenie na żądanie</u> Przeliczenie wymaganej dawki rFVIII-Fc opiera się na założeniu, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg wzoru: Wymagane jednostki = masa ciała (kg) x pożądany wzrost aktywności czynnika VIII (%) (IU/dl) x 0,5 (IU/kg na IU/dl) <u>Profilaktyka</u> W celach profilaktyki długoterminowej zalecana dawka to 50 IU/kg co 3–5 dni. Dawkę można dostosowywać na podstawie oceny skuteczności u danego pacjenta, w zakresie 25–65 IU/kg. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszy wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach. W przypadku pacjentów, u których lekarz uznał cotygodniową profilaktykę za właściwe postępowanie, zalecana dawka to 65 IU/kg. <u>Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A i B</u> 1. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A lub B należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień. 2. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A lub B, u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej. 3. U każdego chorego na ciężką hemofilię A lub B z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień. 4. U części pacjentów objętych długoterminową profilaktyką krwawień, u których nie występują żadne samoistne krwawienia i których fenotyp krwotoczny określa się jako łagodny, można rozważyć zakończenie regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej. U pacjentów takich należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej, kiedy ryzyko wystąpienia krwawień zwiększa się. 5. Jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają pojawiać się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Powrót do długoterminowej profilaktyki jest szczególnie wskazany, gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcie pracy zawodowej. 6. Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się: a. w hemofilii A: podawanie FVIII w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień, b. w hemofilii B: podawanie FIX w dawce 25–50 IU/kg 2 razy w tygodniu (ze względu na różnice właściwości farmakokinetycznych pdFIX i rFIX, dawki rFIX mogą być większe niż pdFIX). c. U części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część pacjentów będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania. 7. Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia). 8. Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia (breakthrough bleeding), należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) albo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej.

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		9. Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów nieobjętych profilaktyką. Częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności zastosowanej formy terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. Dodatkowo, należy w takiej sytuacji upewnić się, że nie doszło do pojawienia się inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia. 10. Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów. 11. Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII lub FIX, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii. 12. W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 miesięcy) badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W tym celu należy: a. Oceniać stan narządu ruchu badaniem fizykalnym; zaleca się stosowanie skali HJHS. b. Notować wszystkie epizody krwawień w trakcie stosowania profilaktyki oraz analizować ich potencjalne przyczyny tak, aby modyfikując schemat profilaktyki, można było skuteczniej im zapobiegać. c. Oceniać stosowanie się pacjenta (rodziców pacjenta) do wymogów schematu profilaktyki. Nieprzestrzeganie zasad profilaktyki może być przyczyną jej nieskuteczności. d. Okresowo oceniać najniższą aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu pacjenta poddanego długoterminowej profilaktyce. Występowanie krwawień i stwierdzenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia <1 IU/dl jest wskazaniem do modyfikacji programu profilaktyki. e. Rozważyć okresową ocenę stanu narządu ruchu metodami radiologicznymi. 13. Nowoczesne leczenie hemofilii, niezależnie od tego, czy polega na profilaktyce, czy na stosowaniu koncentratów w trybie „na żądanie”, opiera się na terapii domowej. Początkowo rodzice, a następnie sami pacjenci powinni nabyć umiejętności wykonywania dożylnych wstrzyknięć koncentratów czynników krzepnięcia 14. W przypadku często nawracających krwawień do określonego stawu lub mięśnia u pacjenta z hemofilią A lub B nieobjętego pierwotną, wtórną ani trzeciorzędową profilaktyką należy zastosować przez kilka tygodni lub miesięcy regularne wstrzyknięcia FVIII lub FIX w celu zahamowania krwawień. W okresie krótkoterminowej profilaktyki należy stosować fizjoterapię, która przyspiesza powrót do zdrowia. Dodatkowo należy poinstruować pacjenta, że optymalnym postępowaniem może być rozpoczęcie długoterminowej profilaktyki krwawień. 15. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A lub B, który przeżył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową profilaktykę z zastosowaniem koncentratu FVIII lub FIX. 16. Z chwilą wprowadzenia do leczenia w Polsce koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, Grupa ds. Hemostazy PTHiT ogłosi swoje stanowisko w sprawie ich wykorzystania w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A i B. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.
Polska [9] Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej	2022	<u>Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A</u> <u>Podstawy opieki nad dziećmi z wrodzonymi osocзовymi skazami krwotocznymi:</u> Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią A w profilaktyce i w leczeniu krwawień jest uzupełnianie niedoboru brakującego czynnika krzepnięcia. Ogólne zasady postępowania substytucyjnego prowadzą się do: - wyboru odpowiedniego preparatu, - ustalenia właściwej dawki, tak aby po przetoczeniu aktywność brakującego czynnika w osoczu biorcy wzrosła do granic zapewniających hemostazę, - powtarzania przetoczeń w odpowiednich odstępach czasu.

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		<u>Ogólne zasady postępowania terapeutycznego w hemofilii A:</u> Obecnie w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczo pochodnego czynnika VIII lub IX, preparaty omijające, takie jak aPCC i rFVIIa, oraz emicizumab. W ciężkiej postaci hemofilii postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom. Według aktualnego programu NFZ rozróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotna profilaktyka krwawień dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii A wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia osoczo pochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. r.ż. Wtórna profilaktykę krwawień prowadzi się u dzieci chorych na hemofilię A od 1. dnia życia do ukończenia 18. r.ż., po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów. <u>Postępowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii A</u> Standardem postępowania w tej grupie pacjentów jest spersonalizowana profilaktyka oparta na wyniku indywidualnej analizy farmakokinetyki czynnika krzepnięcia stosowanego u danego pacjenta. Ten sposób postępowania pozwala na zrealizowanie podstawowego celu profilaktyki, którym jest umożliwienie chorym na hemofilię prowadzenia zdrowego trybu życia i aktywności fizycznej o jakości porównywalnej z ludźmi zdrowymi. W Polsce ramy takiego postępowania wyznacza Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia „Profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B” – załącznik B.15. Program zezwala w profilaktyce pierwotnej i wtórnej na stosowanie dawki do 700 j./kg m.c./28 dni w zależności od wyników indywidualnej analizy farmakokinetyki brakującego czynnika krzepnięcia oraz od aktualnej aktywności ruchowej chorego dziecka. Należy pamiętać, że w przypadku wystąpienia krwawienia u pacjenta w trakcie profilaktyki interwencyjnie należy stosować ten sam preparat VIII czynnika krzepnięcia co w profilaktyce. <u>Zasady dawkowania czynników osoczkowych u dzieci chorych na hemofilię A:</u> Na podstawie doświadczeń w stosowaniu koncentratów czynników stwierdzono, że u pacjentów z hemofilią A po przetoczeniu 1 jednostki czynnika VIII na 1 kg m.c. aktywność VIII:C zwiększa się przeciętnie o 2% normy. Przy obliczaniu dawki można się posłużyć więc wzorem: Dawka czynnika VIII (liczba jednostek czynnika VIII) = masa ciała (kg) × pożądany wzrost aktywności cz. VIII (% normy) × 0,5. <u>Profilaktyka za pomocą czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania:</u> W profilaktyce z zastosowaniem SHL (ang. <i>standard half-life</i>) trzeba pamiętać, że najmłodszy chorzy z hemofilią A wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu nawet co drugi dzień. Tym samym dla pacjentów bardzo istotny jest dostęp do naczyń obwodowych, co szczególnie u najmłodszych i ich opiekunów jest bardzo obciążające. Leczenie to może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i ograniczenia istotnych aktywności, co wpływa na niską ocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life – HRQoL</i>). Odpowiedzią na te niedogodności było wytworzenie koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania (ang. <i>extended plasma half-life products – EHL</i>). Jest to grupa preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia (ang. <i>recombinant clotting factor – rCF</i>), których czas półtrwania (T_{1/2}) wydłużono co najmniej 1,3-krotnie w porównaniu z koncentratami SHL. Przechodząc z profilaktyki SHL na profilaktykę EHL, zazwyczaj zmniejsza się częstość dawkowania czynnika VIII z 3 do 2 razy w tygodniu, a w przypadku FIX z 2 razy w tygodniu do jednego podania na 7-10 dni. Pełna realizacja nowo zdefiniowanych celów leczenia profilaktycznego EHL, z uwagi na wydłużony czas półtrwania oraz wyższe trough level, stanowi bardzo dobry wybór, choć jak dotychczas niedostępny dla polskich dzieci. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.
Światowe [7]	2020	<u>Wytyczne dotyczące leczenia hemofilii</u> <u>Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia:</u>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
World Federation of Hemophilia (WFH)		- Profilaktyka polega na dożylnym podawaniu koncentratu czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu. - Profilaktyka zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniom stawów, co powinno być celem terapii, i pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego (poziom 2). - Udowodniono przydatność profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia nawet w sytuacjach, kiedy poziom czynnika nie był przez cały czas utrzymywany powyżej 1 j.m./dl. - Nie jest jasne, czy wszyscy pacjenci powinni kontynuować profilaktykę przez czas nieokreślony, po osiągnięciu dorosłości. Choć niektóre dane wskazują, że część młodych dorosłych pacjentów jest w stanie dobrze funkcjonować bez profilaktyki, trzeba wykonać więcej badań, aby ustalić przejrzyste zalecenia. - U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami, szczególnie do tych samych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4 do 8 tygodni, żeby przerwać cykl krwawień. Może być to połączone z intensywną fizjoterapią lub synowierieżą. - Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednakże zmniejsza częstotliwość krwawień i może spowolnić progresję choroby stawów i poprawić jakość życia. - Profilaktyka – stosowana tak, jak obecnie, w krajach, gdzie nie ma istotnego ograniczenia zasobów – jest leczeniem kosztownym. Jest ona możliwa tylko wtedy, gdy na opiekę nad chorymi na hemofilię przeznaczone zostaną znaczne fundusze. Długofalowo jednak jest ona opłacalna finansowo, ponieważ eliminuje koszty związane z leczeniem uszkodzeń stawów i poprawia jakość życia. <u>Sposób podania i schematy dawkowania:</u> - obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe: • Protokół z Malmö: 25–40 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A. • Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A. Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynnika. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu. - Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia. - jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego. - Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta. Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu (poziom 4). <u>Leki hemostatyczne:</u> - Do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych WFH zdecydowanie zaleca stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza (poziom 5). - Koncentraty czynnika VIII są w hemofilii A lekami z wyboru. <u>Dawkowanie/ podawanie:</u> W przypadku braku inhibitora, każda jednostka czynnika VIII na kilogram masy ciała podana we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika VIII w osoczu o około 2 j.m./dl. (poziom 4). Okres półtrwania czynnika VIII wynosi około 8–12 godzin. Poziom czynnika u pacjenta należy zmierzyć 15 minut po infuzji, aby zweryfikować obliczoną dawkę (poziom 4). Czynnik VIII powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 3 ml na minutę u dorosłych i 100 jednostek na minutę u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce produktu (poziom 5).

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		Wlew ciągły pozwala uniknąć wahań poziomu czynnika i jest uważany przez niektórych za korzystniejszy i wygodniejszy. Jednakże pacjenci muszą być często monitorowani z powodu możliwości awarii pompy (poziom 3). Wlew ciągły może prowadzić do redukcji całkowitej ilości zużywanych koncentratów czynnika krzepnięcia i może być bardziej opłacalny u pacjentów z ciężką hemofilią. To porównanie opłacalności może zależeć od dawek użytych do wlewów ciągłych i do wlewów bolusów koncentratu. Dawkę do wlewu ciągłego ustala się w oparciu o częste badania poziomu czynnika oraz wyliczony klirens. Emicizumab: W przypadku chorych z hemofilią A bez inhibitora zaleca się stosowanie emicizumabu w regularnej profilaktyce. Osoby z hemofilią A stosujące profilaktycznie emicizumab mogą rozpocząć terapię domową po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych. Podskórna droga podawania emicizumabu już teraz ułatwia rozpoczęcie profilaktyki u chorych pediatrycznych w bardzo młodym wieku i bez konieczności stosowania urządzeń centralnego dostępu żylnego. Emicizumab umożliwia rozpoczęcie profilaktyki po urodzeniu w celu zapewnienia ochrony noworodkom i niemowlętom, u których niedawno zdiagnozowano ciężką postać hemofilii A; konieczne są jednak dalsze badania u niemowląt w wieku poniżej 1 roku. Emicizumab nie jest przeznaczony do leczenia ostrych epizodów krwawienia. W przypadku chorych, u których dostęp żylny jest problematyczny, należy rozważyć nieczynnikiemową terapię zastępczą, którą można podawać podskórnie (tj. emicizumab). U chorych z ciężkim fenotypem hemofilii A bez inhibitora profilaktyka emicizumabem zapobiega krwawieniom do stawów, spontanicznym i przełomowym krwawieniom. WFH zauważa jednak, że istnieje bardzo niewiele długoterminowych danych na temat wyników leczenia pacjentów i zaleca uzyskanie takich danych. Inne produkty osoczo pochodne: WFH <u>popiera preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza</u>. Powodem są obawy związane z ich jakością i bezpieczeństwem pacjentów. Jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że są one nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia (poziom 5). - Krioprecypitat i świeżo mrożone osocze nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów (takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami), co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Przy wielokrotnych infuzjach ryzyko jest istotne. - W leczenia hemofilii A krioprecypitat jest lekiem preferowanym w stosunku do świeżo mrożonego osocza (poziom 4). - Świeżo mrożone osocze – ze względu na obawy związane z jego jakością oraz bezpieczeństwem stosowania nie zaleca się podawania osocza, jeżeli dostępne są inne możliwości leczenia (poziom 4). - Krioprecypitat – ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa pacjentów, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane i może być uzasadnione tylko w sytuacjach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne (poziom 4). <u>Inne opcje farmakologiczne:</u> Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wielu przypadkach duże zastosowanie mogą mieć inne leki, takie jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy. Poziom dowodów naukowych: Poziomy dowodów naukowych (według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011): Poziom 1 - rekomendacja wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku; Poziom 2 rekomendacja wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem; Poziom 3 rekomendacja wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne; Poziom 4 rekomendacja wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi.

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		Siła rekomendacji: nie podano
Międzynarodowe [33] International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)	2024	<u>Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej oparte na dowodach naukowych opracowane przez International Society on Thrombosis and Haemostasis mają na celu przedstawienie przeglądu dowodów naukowych i wsparcie pacjentów, opiekunów, hematologów, pediatrów, innych lekarzy, badaczy i interesariuszy w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia wrodzonej hemofilii A i B. Komisja wybrała 13 pytań, z których 11 dotyczyło leczenia hemofilii A, a 2 leczenia hemofilii B.</u> 1. U osób z ciężką i umiarkowaną ciężką hemofilią A bez inhibitorów Panel ds. wytycznych dotyczących hemofilii ISTH) zaleca profilaktykę zamiast doraźnego leczenia zdarzeń krwotocznych (zdecydowane zalecenie, oparte na dowodach o umiarkowanej pewności ⊕⊕⊕○). 2. W przypadku osób z ciężką i umiarkowaną ciężką hemofilią A bez inhibitorów Panel ISTH sugeruje profilaktykę emicizumabem lub profilaktykę koncentratami czynnika VIII (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). 3. U osób z ciężką i średnio ciężką hemofilią A bez inhibitorów Panel ISTH sugeruje profilaktykę przy użyciu standardowych lub koncentratów rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). 4. W warunkach ograniczonych zasobów, w których stosowanie profilaktyki standardowej dawki w przypadku ciężkiej hemofilii A bez inhibitorów nie jest możliwe, Panel ISTH sugeruje profilaktykę koncentratami FVIII w małych dawkach zamiast doraźnego leczenia zdarzeń krwotocznych (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). 5. U osób z ciężką hemofilią A, które wcześniej nie były leczone i u których profilaktyka ma się rozpocząć od koncentratu FVIII pochodzącego z osocza lub standardowego rekombinowanego koncentratu o okresie półtrwania, Panel ISTH sugeruje początkową profilaktykę od koncentratu FVIII pochodzącego z osocza zamiast standardowego rekombinowanego koncentratu FVIII o okresie półtrwania (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). 6. W przypadku osób z ciężką i umiarkowaną ciężką hemofilią A bez inhibitorów poddawanych poważnemu zabiegowi inwazyjnemu, Panel ISTH sugeruje ciągłą lub bolusową infuzję koncentratów FVIII pochodzących z osocza lub standardowych rekombinowanych koncentratów o okresie półtrwania (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). 7. U osób z ciężką hemofilią A z inhibitorami, ISTH sugeruje profilaktykę zamiast doraźnego leczenia zdarzeń krwotocznych (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o niskiej pewności ⊕⊕○○). 8. U osób z ciężką hemofilią A z inhibitorami, ISTH sugeruje profilaktykę emicizumabem zamiast leków omijających (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). 9. U osób z ciężką hemofilią A z inhibitorami o wysokiej reakcji, które rozpoczną indukcję tolerancji immunologicznej, ISTH sugeruje indukcję tolerancji immunologicznej za pomocą koncentratów FVIII w niskich lub wysokich dawkach (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). 10. U osób z ciężką hemofilią A z inhibitorami poddawanych inwazyjnym zabiegom wymagającym leczenia środkami omijającymi, ISTH sugeruje albo rekombinowany aktywowany FVII (FVIIa; eptakog alfa), albo aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○).

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		11. U osób z ciężką hemofilią A z inhibitorami, u których występuje krwawienie do stawów i które będą leczone rekombinowanym czynnikiem VIIa (eptakog alfa), Panel ISTH sugeruje leczenie albo 3 dawkami po 90 µg/kg w odstępach 3-godzinnych, albo pojedynczą dawką 270 µg/kg (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). W wytycznych zaznaczono, że koncentraty rekombinowanego czynnika IX o wydłużonym okresie półtrwania mogą być mniej uciążliwe dla pacjentów ze względu na rzadsze wstrzyknięcia. Jakość dowodów naukowych: ⊕○○○ - dowody o bardzo niskiej pewności; ⊕⊕○○ - dowody o umiarkowanej pewności
Wielka Brytania [32] British Society for Haematology (BSH)	2020	<u>Wytyczne dotyczące stosowania profilaktycznej wymiany czynnika u dzieci i dorosłych chorych na hemofilie A</u> Podstawowym celem leczenia hemofilii jest zapobieganie krwawieniom; zwykle osiąga się to poprzez profilaktykę. W Wielkiej Brytanii profilaktykę rozpoczyna się w coraz młodszy wieku, a niektórzy dorośli, którzy nie stosowali profilaktyki jako dziecko, rozpoczynają profilaktykę w późniejszym życiu, aby zachować funkcje układu mięśniowo- szkieletowego. Profilaktyka pierwotna: rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, najpóźniej przed drugim krwawieniem do stawu lub w wieku 3 lat, przy braku udokumentowanej choroby stawów Profilaktyka wtórna: rozpoczyna się po dwóch lub więcej krwawieniach do stawów, ale przed wystąpieniem potwierdzonej choroby stawów. Jest prawdopodobne, że te krwawienia spowodowały subkliniczną, ale ustaloną, nieodwracalną chorobę stawów. Profilaktyka ma na celu ograniczenie konsekwencji tego uszkodzenia poprzez zapobieganie dalszemu krwawieniu, maksymalizację funkcji w perspektywie długoterminowej. Profilaktyka trzeciorzędowa: rozpoczyna się po wystąpieniu klinicznie/radiologicznie widocznej choroby stawów i ma na celu spowolnienie postępu choroby stawów, zmniejszenie bólu i utrzymanie jakości życia. Nie może jednak odwrócić ustalonej choroby stawów. <u>Rekomendacje dotyczące celu profilaktyki w postępowaniu z osobą chorą na hemofilie:</u> - Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią powinny otrzymać profilaktykę pierwotną (klasa 1A). - Profilaktykę pierwotną należy rozważyć u wszystkich dzieci z wyjściowym stężeniem czynnika krzepnięcia 1-3 j.m./dl. (klasa 2C). - Profilaktykę należy zaproponować każdemu choremu, u którego wystąpiło jedno lub więcej samoistnych krwawień do stawów (klasa 2C) lub u którego stwierdzono uszkodzenie stawów w wyniku wylewów krwi do stawów, czemu towarzyszy ciągłe krwawienie (klasa 1B). <u>Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia pierwotnej profilaktyki u dzieci z ciężką hemofilią:</u> - u osoby z ciężką hemofilią z wyjściowym poziomem czynnika krzepnięcia 1-3 j.m./dl profilaktykę pierwotną należy rozpocząć przed lub bezpośrednio po pierwszym krwawieniu do stawu. Zwykle będzie to miało miejsce w czasie chodzenia, w wieku około 12 miesięcy, a na pewno przed ukończeniem 24 miesięcy (klasa 2C). - po wstępnym leczeniu samoistnego krwotoku śródczaszkowego należy rozpocząć profilaktykę i kontynuować ją długoterminowo (klasa 1C). <u>Rekomendacje dotyczące wyboru produktu leczniczego:</u> - wybór produktu zastępującego czynnik krzepnięcia musi być podejmowany wspólnie z osobą chorą na hemofilie i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym (klasa 1C).

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		- Zamiana produktów zastępujących czynnik może być dokonana u pacjentów z ponad 150 dniami ekspozycji i bez wcześniejszego inhibitora (klasa 1C). <u>Rekomendacje dotyczące stosowania emicizumabu w ciężkiej hemofilii niepowikłanej inhibitorem:</u> - Nie ma RCT porównującego emicizumab ze zoptymalizowaną profilaktyką FVIII, co stanowi istotną lukę w bazie danych. - Emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią w wieku >2 lat bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII. - Ze względu na ograniczone dane dostępne dla dzieci w wieku <2 lat, zarówno dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii z inhibitorami, jak i bez, zaleca się ostrożność przy rozważaniu emicizumabu w tej grupie wiekowej. Przed zmianą leczenia należy udzielić porady i wziąć pod uwagę indywidualny styl życia, szczególnie w odniesieniu do aktywności o dużym wpływie. <u>Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia profilaktyki u dzieci:</u> - Profilaktykę rozpocząć ze zmniejszoną częstotliwością należy jak najszybciej rozszerzyć do profilaktyki pełnej natychmiast, w przypadku jakiegokolwiek przełomowego wylewu krwi do stawu (klasa 1C); - Droga podania powinna być uzgodniona z rodzicem/opiekunem w zależności od łatwości dostępu żylnego, współpracy dziecka, możliwości technicznych i warunków socjalnych (klasa 2C). <u>Rekomendacje dotyczące wyboru najbardziej odpowiedniego schematu profilaktyki – farmakokinetyka:</u> - Schemat profilaktyki nie powinien opierać się na docelowym maksymalnym i minimalnym stężeniu czynnika VIII, ale powinien być dostosowany do zapobiegania krwawieniom u danej osoby w ramach jej zwykłego dziennego harmonogramu aktywności. W wielu przypadkach do osiągnięcia tego celu może być wymagane minimum >1 j.m./dl lub nawet >3 j.m./dl (klasa 2C). - Schemat profilaktyki powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z pacjentem i oparty na danych farmakokinetycznych, aktywności pacjenta i preferencjach pacjenta (klasa 2C). - W przypadku małych dzieci dawki należy zaokrąglić w górę do najbliższego rozmiaru fiołki, który zapobiega krwawieniu (klasa 2C). <u>Rekomendacje dotyczące czasu kontynuacji profilaktyki:</u> - Profilaktyka przez całe życie powinna być standardem opieki i należy do niej zachęcać (klasa 1C). - Jeżeli osoba dorosła przerwie profilaktykę, to należy ją wznowić w przypadku wystąpienia samoistnego wylewu krwi do stawu lub jakiegokolwiek krwawienia, które utrudnia naukę, pracę lub jakość życia (klasa 2C). <u>Siła rekomendacji:</u> 1 – silna rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości, 2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości. <u>Jakość dowodów naukowych:</u> C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu, B – umiarkowana, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu, A – wysoka, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.
Konsensus panelu ekspertów [34]	2017	<u>Konsensus ekspertów oparty na metodzie Delphi, dotyczący docelowego poziomu czynników krzepnięcia w osoczu w celu spersonalizowanego leczenia hemofilii</u>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		Zalecano dostosowanie dawkowania do aktywności fizycznej: Aktywność FVIII <1% Autorzy zalecają rozważenie opóźnienia rozpoczęcia leczenia u dzieci poniżej 2. roku życia w przypadku braku krwawienia, aby ograniczyć konieczność założenia urządzenia do dostępu do żyły centralnej w celu ułatwienia leczenia; Aktywność FVIII 1-3%: - Autorzy zalecają rozważenie tego jako akceptowalnego docelowego zakresu minimalnego poziomu czynnika u większości pacjentów stosujących profilaktykę bez dodatkowych chorób współistniejących zwiększających ryzyko krwawienia i niezależnie od ich obecnego stanu stawów i poziomu aktywności fizycznej, a także w przypadku braku samoistnego krwawienia wymagającego leczenia koncentratami czynnika; - Autorzy zalecają to jako odpowiedni docelowy zakres poziomu czynnika u pacjentów stosujących profilaktykę, u których nie występują lub występuje ograniczona liczba samoistnych krwawień wymagających leczenia koncentratami czynnika. - Autorzy zalecają, aby nie był to odpowiedni zakres docelowych poziomów czynnika, jeśli u pacjenta występuje więcej niż 1-2 „spontanicznych” krwawień do stawów w ograniczonym okresie czasu, a minimalne poziomy czynnika VIII utrzymują się w zakresie 1-3%. Aktywność FVIII 3-5%: - odpowiednia do łagodnej aktywności fizycznej; Aktywność FVIII 5-15%: - odpowiednia do aktywności fizycznej obciążonej większym ryzykiem; Aktywność FVIII 15-30%: - odpowiednia do intensywnej aktywności fizycznej; Aktywność FVIII 30-50%: - odpowiednia do poważnego zabiegu chirurgicznego Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.
Ameryka (USA) [29], [30], [31] Medical and Scientific Advisory Council (MASAC)	2022 i 2024	<u>Dokument MASAC 290 (który zastąpił doument 284) – Zalecenia MASAC dotyczące produktów zarejestrowanych do leczenia hemofilii i wybranych zaburzeń krwotocznych.</u> Leczenie hemofilii A Koncentraty rekombinowanego czynnika VIII Produkty rFVIII są zalecanym leczeniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A. Możliwym wyjątkiem od tego zalecenia jest nowo zdiagnozowana osoba, która powinna również rozważyć wraz ze swoim lekarzem rozpoczęcie leczenia produktem FVIII/czynnikiem von Willebranda (VWF) pochodzącym z osocza (por. zalecenie MASAC 243). Czynniki VIII osoczipochodne Istnieje niewielkie ryzyko przeniesienia wirusa HIV, HBV lub HCV w przypadku stosowania obecnie dostępnych na rynku produktów poddanych procedurom inaktywacji wirusów pochodzących z osocza. Wirusy bez otoczki lipidowej, ludzki parwowirus B19 i wirus zapalenia wątroby typu A,

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		również były wcześniej przenoszone przez pdFVIII; jednakże do procesu produkcyjnego dodano dodatkowe etapy, takie jak nanofiltracja, aby zmniejszyć ryzyko infekcji wirusowych. <u>Bispecyficzne przeciwciało na hemofilię A (emicizumab)</u> Emicizumab jest humanizowanym, bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z FIX/FIXa i FX/FXa, zastępując w ten sposób brakujący czynnik VIII w celu zapobiegania lub ograniczania występowania krwawień u pacjentów z hemofilią A. W badaniach klinicznych III fazy wykazano, że jest bezpieczny i skuteczny u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt chorych na hemofilię A z inhibitorami lub bez. Podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem FVIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż w przypadku FVIII, dla schematów profilaktyki emicizumabu obejmujących dawkowanie co tydzień, co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie. Wstępne doświadczenie sugeruje, że u osób poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym standardowa przedoperacyjna dawka FVIII i stopniowo zmniejszające się dawki pooperacyjne mogą być bezpieczne i skuteczne, podczas gdy w przypadku niektórych mniejszych operacji odpowiednia może być mała dawka FVIII lub brak FVIII. <u>Krioprecypitat nie jest zalecany w Hemofilii A</u> <u>Terapia genowa</u> Waloktokogen roksaparwoweku to produkt terapii genowej zatwierdzony do stosowania u osób dorosłych chorych na ciężką hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII z aktywnością czynnika VIII < 1 j.m./dl) bez istniejących wcześniej przeciwciał przeciwko serotypowi 5 wirusa związanego z adenowirusem (AAV5) wykrytych testem zatwierdzonym przez FDA. Produkt terapii genowej wykorzystuje wektor AAV5 do transferu genu in vivo i jest podawany w postaci pojedynczej infuzji dożylniej. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności waloktokogenu roksaparwoweku u pacjentów z inhibitorami FVIII w wywiadzie. Przed rozpoczęciem terapii genowej należy ocenić stan wątroby (np. poprzez pomiar enzymów wątrobowych oraz wykonanie USG wątroby i/lub elastografii) <u>Dokument MASAC 268 – Zalecenia dotyczące stosowania i leczenia emicizumabem (Hemlibra) w przypadku hemofilii A z inhibitorami i bez nich.</u> Emicizumab jest wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u dorosłych i dzieci w każdym wieku, noworodków i starszych, z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. Lek podaje się podskórnie w dawce nasycającej 3 mg/kg tygodniowo w 4 dawkach, po których następuje jeden z trzech kolejnych schematów dawkowania podtrzymującego: 1,5 mg/kg tygodniowo, 3 mg/kg co 2 tygodnie lub 6 mg/kg co 4 tygodnie. Przy wszystkich dawkach we wszystkich grupach wiekowych, z inhibitorami lub bez, występuje znaczne zmniejszenie częstości krwawień w skali roku. Czynniki VIII i emicizumab są zasadniczo różnymi białkami i są inaczej regulowane. Lekarze/doradcy opiekujący się osobami chorymi na hemofilię typu A w każdym wieku i o każdym stopniu zaawansowania, z inhibitorami lub bez, powinni omówić z nimi tę nową opcję terapeutyczną, w tym ocenę ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem emicizumabu w porównaniu z istniejącą terapią. Emicizumab jest zarejestrowany w leczeniu hemofilii A z inhibitorem lub bez w każdym wieku. Ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku śródczaszkowego przed rozpoczęciem profilaktyki czynnikiem VIII, należy rozważyć profilaktykę emicizumabem u niemowląt w dowolnym momencie po urodzeniu. Obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Należy zauważyć, że obecnie dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania emicizumabu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, a ekspozycja farmakokinetyczna jest prawdopodobnie mniejsza niż u starszych niemowląt i dzieci. Jednak zgromadzone doświadczenia z pojedynczej instytucji i sponsorowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność profilaktyczną emicizumabu u niemowląt.

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		<u>Zalecenia dotyczące rozpoczęcia leczenia emicizumabem u pacjentów z hemofilią A bez inhibitorów</u> Kontynuacja profilaktyki czynnikiem VIII w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia emicizumabem jest powszechnym i uzasadnionym podejściem. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że ustalony poziom emicizumabu osiąga się dopiero po podaniu czterech cotygodniowych dawek po 3 mg/kg, uzasadnione może być kontynuowanie profilaktyki czynnikiem VIII u wybranych pacjentów w oparciu o historię krwawień i poziom aktywności fizycznej, dopóki nie będą oni gotowi do rozpoczęcia dozowania podtrzymującego. <u>Dokument MASAC 267 – Zalecenia MASAC dotyczące profilaktyki hemofilii A i B z inhibitorami i bez nich.</u> W związku z wykazanymi korzyściami z profilaktyki rozpoczętej w młodym wieku u osób z hemofilią A lub B, MASAC zaleca, aby profilaktyka była uważana za standardową terapię dla osób z ciężką postacią hemofilii A lub B (czynnik VIII lub czynnik IX <1%), w tym z inhibitorami. Leczenie profilaktyczne można również rozważyć w przypadku hemofilii umiarkowanej i łagodnej z ciężkim fenotypem. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć wcześniej (przed wystąpieniem częstych krwawień). Wprowadzenie emicizumabu doprowadziło do ponownego rozważenia profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowe. WFH podaje szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki, które popiera MASAC. <u>W szczególności:</u> - Profilaktykę należy rozpocząć we wczesnym wieku, najlepiej przed ukończeniem 3 roku życia i przed drugim krwawieniem do stawu; można rozważyć profilaktykę w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, aby zmniejszyć częstość występowania krwotoku śródczaszkowego. - Profilaktyka powinna być zindywidualizowana (poprzez dostosowanie dawki i/lub częstotliwości podania) i wystarczająca do zapobiegania wszystkim krwawieniom przez cały czas. Opcje profilaktyki obejmują standardowy czynnik osoczo pochodny, czynnik rekombinowany o standardowym okresie półtrwania; czynnik rekombinowany o przedłużonym okresie półtrwania i substytucję beczynnika. <u>Profilaktyka czynnikowa</u> Istnieje kilka strategii profilaktyki uwzględniających wiek inicjacji, wybór produktu, częstość podawania i dostęp żylny. Wiek rozpoczęcia profilaktyki zależy również od przebiegu klinicznego, dostępu żylnego i celu leczenia. Optymalne wyniki są związane z młodym wiekiem inicjacji. Do profilaktyki hemofilii A i B bez inhibitorów dopuszczono kilka produktów zastępujących czynnik. Opcje obejmują zarówno wymianę czynnika pochodzenia osocznego, jak i rekombinowanego. Produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania. Jedynym zatwierdzonym produktem niebędącym substytutem czynnika jest emicizumab (humanizowane, bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, zatwierdzone do profilaktyki u osób w każdym wieku z hemofilią A z inhibitorami lub bez inhibitorów). W niektórych przypadkach leki omijające mogą być stosowane profilaktycznie u pacjentów z inhibitorami, ale w przypadku pacjentów z hemofilią A i inhibitorami ta strategia jest mniej skuteczna niż profilaktyka emicizumabem. W celu poprawy dostępu żylnego i ułatwienia regularnych wlewów można zastosować urządzenia do centralnego dostępu żylnego. Jednak centralne cewniki żyłne mogą prowadzić do infekcji i zakrzepicy. Istnieją różne strategie profilaktyki czynnikowej w zależności od dawki i częstości podawania, które można dostosować indywidualnie do pacjenta. Dawkowanie i częstotliwość mogą być zindywidualizowane/dostosowane na podstawie badań farmakokinetycznych. Profilaktykę można rozpocząć od strategii zwiększania dawki, zaczynając od podania raz w tygodniu, a następnie zwiększając ją w razie potrzeby w zależności od częstości krwawień. Czynniki o standardowym okresie półtrwania w profilaktyce w hemofilii A stosowane są zwykle podawane 2-4 razy w tygodniu, podczas gdy czynniki o przedłużonym okresie półtrwania w profilaktyce są zwykle podawane 1-3 razy w tygodniu. Cele terapii obejmują minimalne poziomy czynnika wynoszące co najmniej 1% (>3-5% lub więcej, jeśli to możliwe) oraz minimalne samoistne krwawienie lub jego brak.

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok publikacji	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z hemofilią A
		Profilaktyka emicizumabem w hemofilii A Po początkowych czterech cotygodniowych dawkach nasycających emicizumabu częstość podawania dawek podtrzymujących może wynosić co 1, 2 lub 4 tygodnie, łącznie 6 mg/kg mc/miesiąc. Żadne testy laboratoryjne nie są obecnie zatwierdzone do monitorowania odpowiedzi na emicizumab. Emicizumab, jako pierwszy zatwierdzony substytut bez czynnika, doprowadził do ponownego rozważenia sposobu definiowania profilaktyki, biorąc pod uwagę wiek rozpoczęcia leczenia, intensywność dawki i poziomy docelowe. Cele profilaktyki emicizumabem pozostają takie same jak w przypadku profilaktyki czynnikowej, ponieważ regularne podawanie profilaktycznego środka hemostatycznego należy rozważyć tak wcześnie, jak to możliwe, aby zapobiec długotrwałym powikłaniom krwawienia do układu mięśniowo-szkieletowego i umożliwić pacjentowi prowadzenie aktywnego życia fizycznego zbliżonego do jakości życia osoby zdrowej. Wdrażając profilaktykę czynnikową, należy jasno określić intensywność i czas podawania dawki. Nie ma określonego optymalnego czasu profilaktyki emicizumabem innego niż przed ukończeniem 3 roku życia i/lub drugim krwawieniem do stawu, jak w przypadku pierwotnej profilaktyki czynnikowej. Zapobieganie krwawieniom we wczesnym okresie życia, w tym zmniejszanie ryzyka krwotoku śródczaszkowego, jest możliwe, jeśli profilaktyka emicizumabem zostanie wdrożona przed ukończeniem 6 miesiąca życia. Jednakże potrzebne są dodatkowe dane, aby ustalić, czy profilaktyka emicizumabem wdrożona we wczesnym okresie życia (przed ukończeniem 3 roku życia) może dodatkowo zmniejszyć ryzyko artropatii hemofilowej. Należy monitorować przestrzeganie zaleceń profilaktycznych. Opcje monitorowania obejmują samoraportowanie (ang. self-report) , dzienniki elektroniczne i raporty apteczne. VERITAS-Pro jest zwalidowanym narzędziem do oceny przestrzegania profilaktyki czynnikowej. Regularna obserwacja i wykorzystanie multidyscyplinarnego podejścia zespołowego mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia przestrzegania wspólnie ustalonego schematu profilaktycznego. Ze względu na nieuniknione zmiany w aktywności fizycznej i ryzyko urazowego krwawienia, schemat profilaktyczny pacjenta może wymagać zmian sezonowych przez całe życie. Dostępne są wspólne narzędzia do podejmowania decyzji, które pomagają pracownikom służby zdrowia i pacjentom kierować podejmowaniem decyzji dotyczących profilaktyki. Narzędzia te należy aktualizować w zależności od dostępności nowych produktów. Po rozpoczęciu profilaktyki może być konieczne kontynuowanie wybranej terapii przez całe życie. Powody przerywania profilaktyki obejmują: powstanie inhibitora podczas profilaktyki czynnikiem krzepnięcia (brak odpowiedzi na czynnik VIII lub IX) oraz preferencje pacjenta za zgodą lekarza. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.

FVIII – czynnik krzepnięcia VIII; j.m. – jednostki międzynarodowe; SHL (ang. *standard half-life*) – standardowy czas półtrwania.

9.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ALTUVOCT®

W tabelach poniżej przedstawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Altuvoctu®.

Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Altuvoc[®].

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Altuvoc [®] (efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [1] Interwencja wnioskowana
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.
Mechanizm działania	Efanezoktokog alfa jest substytucyjnym leczeniem czynnikiem VIII. Aktywowany czynnik VIII działa jak kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co może prowadzić do uformowania skrzepu. Hemofilia A jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi spowodowanym zmniejszonym poziomem funkcjonalnego czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie lub w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień. Należy pamiętać, że roczny wskaźnik krwawień (ang. annualized bleeding rate, ABR) nie jest porównywalny dla różnych koncentratów czynnika krzepnięcia ani pomiędzy różnymi badaniami klinicznymi. Produkt leczniczy ALTUVOCT (efanezoktokog alfa), inaczej rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII Fc-czynnik von Willebranda-XTEN, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, który tymczasowo zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII konieczny do uzyskania skutecznej hemostazy. Efanezoktokog alfa to białko FVIII, które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby nie wiązało się z endogennym VWF, w celu wydłużenia okresu półtrwania wynikającego z interakcji FVIII-VWF. Domena D'D3 VWF jest regionem, który wchodzi w interakcję z FVIII. Przyłączanie domeny D'D3 VWF do białka fuzyjnego rFVIII-Fc zapewnia ochronę i stabilność FVIII i zapobiega interakcji FVIII z endogennym VWF, wydłużając w ten sposób okres półtrwania FVIII wynikającego z klirensu VWF. Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (IgG1) wiąże się z noworodkowym receptorem Fc (FcRn). FcRn jest częścią naturalnie występującego szlaku opóźniającego degradację lizosomalną immunoglobulin poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania białka fuzyjnego w osoczu. Efanezoktokog alfa zawiera 2 polipeptydy XTEN, które dodatkowo zwiększają jego farmakokinetykę. Naturalna domena B FVIII (poza 5 aminokwasami) jest zastępowana pierwszym polipeptydem XTEN poprzez wstawienie go między reszty aminokwasowe FVIII N745 i E1649; natomiast drugi polipeptyd XTEN jest wstawiany między domenę D'D3 a Fc.
Wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ALTUVOCT można stosować we wszystkich grupach wiekowych.
Dawkowanie i sposób podania	Leczenie należy przeprowadzać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu hemofilii. Po ukończeniu odpowiedniego szkolenia dotyczącego prawidłowej techniki wstrzykiwania pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy ALTUVOCT, lub może mu go podać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna, że jest to odpowiednie. <u>Monitorowanie leczenia</u> Odpowiedź na czynnik VIII może różnić się u poszczególnych pacjentów, wykazując różny okres półtrwania i poziom odzysku. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Monitorowanie aktywności czynnika VIII w celu dostosowania dawki zwykle nie jest konieczne w trakcie rutynowej profilaktyki. W przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych lub zagrażających życiu krwawień wymagane jest oznaczanie aktywności czynnika VIII w celu określenia dawki i częstotliwości powtarzania wstrzykiwań. W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika APTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń aktywności czynnika VIII w osoczu. Mogą występować również znaczące różnice między wynikami testów

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Altuvoc [®] (efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [1] Interwencja wnioskowana
	uzyskanych za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia opartego na APTT a wynikami testu chromogenego wykonywanego zgodnie z Farmakopeą Europejską. Jest to istotne zwłaszcza w przypadku zmiany laboratorium i (lub) odczynników stosowanych w teście. Zaleca się stosowanie zatwierdzonego jednostopniowego testu krzepnięcia w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w osoczu zawartego w produkcie leczniczym ALTUVOCT. 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 chromogenego należy podzielić przez 2,5 (patrz punkt 4.4). 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. <u>Dawkowanie</u> Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Liczbę podanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika VIII w osoczu). Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII zawartego w jednym mililitrze (ml) normalnego ludzkiego osocza. W przypadku dawki 50 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała, spodziewany odzysk w osoczu in vivo aktywności czynnika VIII wyrażonej w j.m./dl (lub % normy) określa się wg następującego wzoru: $\text{Szacowany wzrost aktywności czynnika VIII (j.m./dl lub \% normy)} = 50 \text{ j.m./kg} \times 2 \text{ (j.m./dl na j.m./kg)}.$ <u>Leczenie na żądanie</u> Dawkowanie produktu leczniczego ALTUVOCT w leczeniu na żądanie, w celu kontrolowania epizodów krwawienia i w leczeniu okołoperacyjnym przedstawiono szczegółowo w ChPL [1]. 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. <u>Profilaktyka</u> Zalecane dawkowanie produktu leczniczego ALTUVOCT w celu rutynowej profilaktyki u dorosłych i dzieci to 50 j.m./kg podawane raz na tydzień. Szczególne grupy pacjentów Pacjenci w podeszłym wieku Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku ≥ 65 lat jest ograniczone. Zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla pacjentów w wieku < 65 lat. <u>Dzieci i młodzież</u> Zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych. <u>Sposób podawania</u> Podanie dożylnie. Całą dawkę produktu leczniczego ALTUVOCT należy wstrzykiwać dożylnie przez 1 do 10 minut, w zależności od stanu komfortu pacjenta.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Altuvoc [®] (efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [1] Interwencja wnioskowana
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek: liofilizowany, biały lub prawie biały proszek lub bryła. Rozpuszczalnik: przejrzysty, bezbarwny roztwór. pH: 6,5 do 7,2 Osmolalność: 586 do 688 mOsm/kg Aktywność oznaczana jest za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time, APTT) z wykorzystaniem odczynnika Actin-FSL. Efanezoktokog alfa [ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)] jest białkiem zawierającym 2 829 aminokwasów. Efanezoktokog alfa jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w linii embrionalnych komórek nerki ludzkiej (ang. human embryonic kidney, HEK). W procesie wytwarzania nie stosuje się żadnych surowców pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. <u>Nadwrażliwość</u> Podczas stosowania produktu leczniczego ALTUVOCT 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. <u>Inhibitory</u> 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 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. 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. <u>Monitorowanie badań laboratoryjnych</u> 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 chromogeny/jednostopniowy test krzepnięcia przy użyciu odczynnika Actin-FSL: 2,53; SD: 1,54; Q1: 1,98; Q3: 2,96; N = 3 353).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Altuvect® (efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [1] Interwencja wnioskowana
	<u>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</u> U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. <u>Powikłania związane z zastosowaniem cewnika</u> 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. <u>Dzieci i młodzież</u> 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.
Działania niepożądane	<u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania</u> 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 ALTUVUOCT. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Szczegóły znajdują się w ChPL [1].
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania po rekonstytucji są opisane w ChPL.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Szwecja

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Altuvoc [®] (efanezoktokog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [1] Interwencja wnioskowana
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/24/1824/001 EU/1/24/1824/002 EU/1/24/1824/003 EU/1/24/1824/004 EU/1/24/1824/005 EU/1/24/1824/006 EU/1/24/1824/007
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	

9.3. CHARAKTERYSTYKI KOMPparatorÓW DLA WNIOskOWANEJ INTERWENCJI

Tabela 19. Charakterystyka komparatora dla wnioskowanej interwencji – emicizumabu [56].

Cecha	Komparator
	Produkt leczniczy Hemlibra [®] (emicizumab) [56]
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie, kod ATC: B02BX06
Mechanizm 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. Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z czynnikiem VIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów czynnika VIII. Farmakodynamika Profilaktyczne podawanie produktu Hemlibra skraca aPTT i zawyża aktywność VIII czynnika krzepnięcia (ocenianą metodą chromogenną z użyciem ludzkich czynników krzepnięcia). Te dwa markery farmakodynamiczne nie odzwierciedlają prawdziwego hemostatycznego działania emicizumabu in vivo (aPTT jest nadmiernie skrócony, a uzyskana aktywność czynnika VIII może być zawyżona), jednak względnie wskazują na prokoagulacyjne działanie emicizumabu.

Cecha	Komparator
	Produkt leczniczy Hemlibra [®] (emicizumab) [56]
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII): • z inhibitorami czynnika VIII • bez inhibitorów czynnika VIII, u których występuje: - ciężka postać choroby (FVIII < 1%) - umiarkowana postać choroby (FVIII ≥ 1% i ≤ 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym. Produkt leczniczy Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych
Dawkowanie i sposób podania	Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia. <u>Dawkowanie</u> Stosowanie (także w rutynowej profilaktyce) leków omijających (np. koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny, ang. activated prothrombin complex concentrate [aPCC] i rekombinowanego aktywowanego ludzkiego czynnika VII, ang. activated recombinant human FVII [rFVIIa]) należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemlibra. Profilaktykę czynnikiem VIII (FVIII) można kontynuować przez pierwsze 7 dni leczenia produktem leczniczym Hemlibra. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie od 5. tygodnia podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym. Schemat leczenia dawkami nasycającymi jest taki sam, niezależnie od schematu leczenia dawkami podtrzymującymi. Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i pacjenta/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia. Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób: • Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie: $\text{Masa ciała pacjenta (kg)} \times \text{dawka (3 mg/kg mc.)} = \text{całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania}$ • Następnie od 5. tygodnia dawka podtrzymująca wynosząca albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie: $\text{Masa ciała pacjenta (kg)} \times \text{dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.)} = \text{całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania}$ Całkowitą objętość produktu leczniczego Hemlibra, jaką należy wstrzyknąć podskórną oblicza się w następujący sposób: $\text{Całkowita ilość (mg) emicizumabu, jaką należy podać} \div \text{stężenie leku w fiole (mg/ml)} = \text{całkowita objętość produktu leczniczego Hemlibra (ml), jaką należy wstrzyknąć.}$ Nie należy łączyć roztworów produktu leczniczego Hemlibra o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w tej samej strzykawce. W jednym wstrzyknięciu nie należy podawać objętości leku przekraczającej 2 ml. <u>Czas trwania leczenia:</u> Produkt Hemlibra jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki. <u>Dostosowanie dawki podczas leczenia</u> Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu Hemlibra. <u>Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki</u>

Cecha	Komparator
	Produkt leczniczy Hemlibra® (emicizumab) [56]
	Jeśli pacjent pominie wyznaczone cotygodniowe wstrzyknięcie podskórne produktu Hemlibra, należy zalecić, by jak najszybciej przyjął pominętą dawkę, do jednego dnia przed dniem, w którym jest wyznaczone wstrzyknięcie kolejnej dawki. Następnie pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę leku według wcześniejszego harmonogramu. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej dawki, aby uzupełnić pominętą dawkę leku. <u>Szczegółne populacje pacjentów</u> <u>Dzieci i młodzież</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży. Brak danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 1 roku. <u>Osoby w podeszłym wieku</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 77 lat. <u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Hemlibra u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Emicizumab nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz wątroby. <u>Postępowanie w okresie okołooperacyjnym</u> Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność emicizumabu nie były formalnie oceniane w warunkach zabiegów chirurgicznych. Pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych byli poddawani koniecznym zabiegom chirurgicznym bez przerywania profilaktyki emicizumabem. Jeśli w okresie okołooperacyjnym wymagane jest podanie leków omijających (np. aPCC i rFVIIa), należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających. Jeśli w okresie okołooperacyjnym wymagane jest podanie FVIII, należy zapoznać się z informacjami podanymi. W celu monitorowania u pacjentów podstawowej aktywności hemostatycznej należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi badań laboratoryjnych niepodlegających wpływowi emicizumabu. <u>Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)</u> Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność emicizumabu u pacjentów otrzymujących trwającą indukcję tolerancji immunologicznej nie zostały jeszcze ustalone. Brak jest dostępnych danych. <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Hemlibra jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego; należy przy tym zachować odpowiednią, aseptyczną technikę podania. Wstrzyknięcia należy wykonywać tylko w zalecanych miejscach na ciele: w brzuch, zewnętrzną górną część ramion i uda. Podawanie produktu leczniczego Hemlibra we wstrzyknięciu podskórnym w górną zewnętrzną część ramienia powinno być wykonywane przez opiekuna pacjenta lub fachowy personel medyczny. Zmiana miejsc podawania leku może pomóc w zapobieganiu lub łagodzeniu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podskórne wstrzyknięcia produktu leczniczego Hemlibra nie należy wykonywać w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała, a także w miejsca pokryte znamionami lub bliznami. Podczas leczenia produktem leczniczym Hemlibra najlepiej, by inne produktu lecznicze podawane podskórnie były wstrzykiwane w inne miejsca na ciele. <u>Podawanie przez pacjenta i (lub) opiekuna</u> Produkt leczniczy Hemlibra jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem fachowego personelu medycznego. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Hemlibra lub może to robić jego opiekun, o ile lekarz uzna takie postępowanie za właściwe.

Cecha	Komparator
	Produkt leczniczy Hemlibra [®] (emicizumab) [56]
	Lekarz i opiekun powinni ocenić zdolność dziecka do samodzielnego wstrzykiwania produktu leczniczego Hemlibra. Jednak samodzielne podawanie leku nie jest zalecane w przypadku dzieci w wieku poniżej 7 lat.
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego. Każdą fiolkę zawierającą 1 ml emicizumab, wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Identyfikowalność</u> Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii produktu podanego pacjentowi. <u>Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) związana ze stosowaniem produktu Hemlibra i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny</u> W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) przez 24 godziny lub więcej. Postępowanie w przypadku zdarzeń TMA obejmowało leczenie objawowe z zastosowaniem plazmaferezy i hemodializy lub bez. Objawy świadczące o poprawie obserwowano po upływie jednego tygodnia po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra. Tak szybka poprawa różni się od typowego przebiegu klinicznego obserwowanego w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym oraz klasycznych TMA, takich jak zakrzepowa płamica małopłytkowa. Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po rozwiązaniu kwestii TMA, nadal był bezpiecznie leczony. Pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra należy monitorować pod kątem wystąpienia TMA podczas stosowania aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać leczenie produktem Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych i (lub) stwierdzenia odchyłań w wynikach badań laboratoryjnych świadczących o TMA, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem Hemlibra po całkowitym ustąpieniu TMA. W przypadku, gdy pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem TMA (np. mających TMA w historii medycznej lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka rozwoju TMA (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus). <u>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem produktu Hemlibra i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny</u> W badaniu klinicznym u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra zgłaszano występowanie poważnych zdarzeń zakrzepowych, gdy pacjenci otrzymywali średnio łączną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub dłużej. Żaden z przypadków nie wymagał leczenia przeciwzakrzepowego. Po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra objawy świadczące o poprawie lub ustąpieniu zdarzeń były obserwowane w ciągu miesiąca. Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po rozwiązaniu kwestii TMA, nadal był bezpiecznie leczony. Pacjenci otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać terapię produktem Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych, odchyłań w wynikach badań obrazowych i (lub) laboratoryjnych świadczących o wystąpieniu zdarzeń zakrzepowych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem Hemlibra po całkowitym ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. W przypadku, gdy pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

Cecha	Komparator Produkt leczniczy Hemlibra® (emicizumab) [56]
	<u>Wskazówki dotyczące stosowania leków omijających u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra</u> Stosowanie leków omijających należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem Hemlibra. Lekarze powinni omówić ze wszystkimi pacjentami i (lub) ich opiekunami dokładne dawkowanie i harmonogram przyjmowania leku omijającego, jeśli jego stosowanie jest konieczne podczas profilaktyki produktem Hemlibra. Hemlibra zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza pacjenta. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem Hemlibra. Dawka i czas trwania leczenia lekiem omijającym będą zależę od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Jeśli pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 j./kg mc i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy). Jeśli krwawienie nie zostanie opanowane za pomocą dawki początkowej aPCC wynoszącej do 50 j./kg mc., dodatkowe dawki aPCC powinny być podawane pod kierunkiem lub nadzorem medycznym z uwzględnieniem monitorowania laboratoryjnego pod kątem rozpoznania TMA lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i weryfikacji krwawień przed podaniem powtórnej dawki. Całkowita dawka aPCC nie powinna przekraczać 100 j./kg mc. w pierwszych 24 godzinach leczenia. Rozważając leczenie aPCC w dawkach przekraczających maksymalną dawkę 100 j./kg mc. W pierwszych 24 godzinach lekarz prowadzący musi dokonać starannej oceny stosunku ryzyka wystąpienia TMA i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych względem ryzyka związanego z wystąpieniem krwawienia. W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków TMA lub zdarzeń zakrzepowych u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra, u których stosowano jedynie rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII (rFVIIa). Należy stosować się do wskazań dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki produktem Hemlibra. <u>Wpływ emicizumabu na wyniki badań układu krzepnięcia</u> Emicizumab zastępuje aktywność kofaktora tenazy w aktywowanym czynniku VIII (FVIIIa). Laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia, takie jak czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) oraz czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT), mierzą całkowity czas krzepnięcia, w tym czas potrzebny do aktywacji FVIII do FVIIIa przez trombinę. Takie testy oparte na wewnątrzpochodnej drodze aktywacji krzepnięcia ujawniają wyraźnie skrócony czas krzepnięcia pod wpływem emicizumabu, który nie wymaga aktywacji przez trombinę. Nadmiernie skrócony czas wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia będzie następnie zakłócał wyniki wszystkich testów pojedynczych czynników wykonywanych w oparciu o aPTT, takich jak oznaczenie aktywności FVIII metodą jednostopniową. Jednak badania pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i mogą być stosowane w celu monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem podanych niżej aspektów dotyczących badań aktywności FVIII metodą chromogenną. Testy badające aktywność czynnika VIII metodą chromogenną mogą być wytwarzane z użyciem ludzkich lub bydlęcych białek krzepnięcia. Testy zawierające ludzkie czynniki krzepnięcia reagują z emicizumabem, jednak mogą przeszacowywać kliniczne działanie hemostatyczne emicizumabu. Natomiast testy zawierające bydlęce czynniki krzepnięcia są niewrażliwe na emicizumab (brak aktywności w pomiarze) i mogą być stosowane w celu monitorowania aktywności czynnika VIII, zarówno endogennej, jak i podawanego w infuzji lub w celu oznaczania inhibitorów anty-FVIII. Emicizumab zachowuje aktywność w obecności inhibitorów skierowanych przeciwko czynnikowi VIII i dlatego będzie odpowiedzialny za fałszywie ujemne wyniki krzepnięciowego testu Bethesda oceniającego funkcjonalne zahamowanie czynnika VIII. Można natomiast używać chromogennego testu Bethesda wykorzystującego metodę chromogenną w oparciu o czynnik VIII pochodzenia bydlęcego, który jest niewrażliwy na działanie emicizumabu. Te dwa markery farmakodynamiczne nie odzwierciedlają prawdziwego hemostatycznego działania emicizumabu in vivo (aPTT jest nadmiernie skrócony, a oceniona aktywność czynnika VIII może być przeszacowana), jednak względnie wskazują na prokoagulacyjne działanie emicizumabu. Podsumowując, u pacjentów otrzymujących produkt Hemlibra wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochodnej drogi aktywacji nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania tego leku, ustalania dawkowania w celu zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów czynnika VIII.

Cecha	Komparator
	Produkt leczniczy Hemlibra [®] (emicizumab) [56]
	Należy zachować ostrożność, jeśli stosowane są laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochoďnej drogi aktywacji, ponieważ błędna interpretacja ich wyników może prowadzić do nieskutecznego leczenia pacjentów z epizodami krwawień, co potencjalnie może skutkować wystąpieniem poważnych lub zagrażających życiu krwawień. Badania laboratoryjne niepodlegające wpływowi produktu emicizumabu zostały przedstawione w ChPL. Z uwagi na długi okres półtrwania emicizumabu ten wpływ na badania krzepnięcia może utrzymywać się do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. <u>Populacja pediatryczna</u> Brak danych u dzieci w wieku <1 roku. W związku ze zmiennością dynamicznie rozwijającego się układu hemostazy u noworodków i dzieci, przy dokonywaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenia, w tym potencjalnego ryzyka zakrzepicy (np. zakrzepica związana z cewnikiem ośrodkowym żylnym), powinny być brane pod uwagę względne stężenia białek pro i antykoagulujących, .
Działania niepożądane	Najcięższymi działaniami niepożądanymi (ADR) zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem Hemlibra były mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej (CST) i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry. Najczęstszymi ADR zgłaszanymi u ≥ 10% pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu Hemlibra były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19%), ból głowy (15%) i ból stawów (10%). Łącznie w badaniach klinicznych trzech pacjentów (2,1%), otrzymujących profilaktykę produktem Hemlibra wycofało się z leczenia z powodu ADR, którymi były TMA, martwica skóry i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL.
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku kartonowym w celu ochrony przed światłem.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml) EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 ml) EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 ml) EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 ml)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2018 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2022

Tabela 20. Charakterystyki komparatora dla wnioskowanej interwencji - oktokog alfa [100] i.

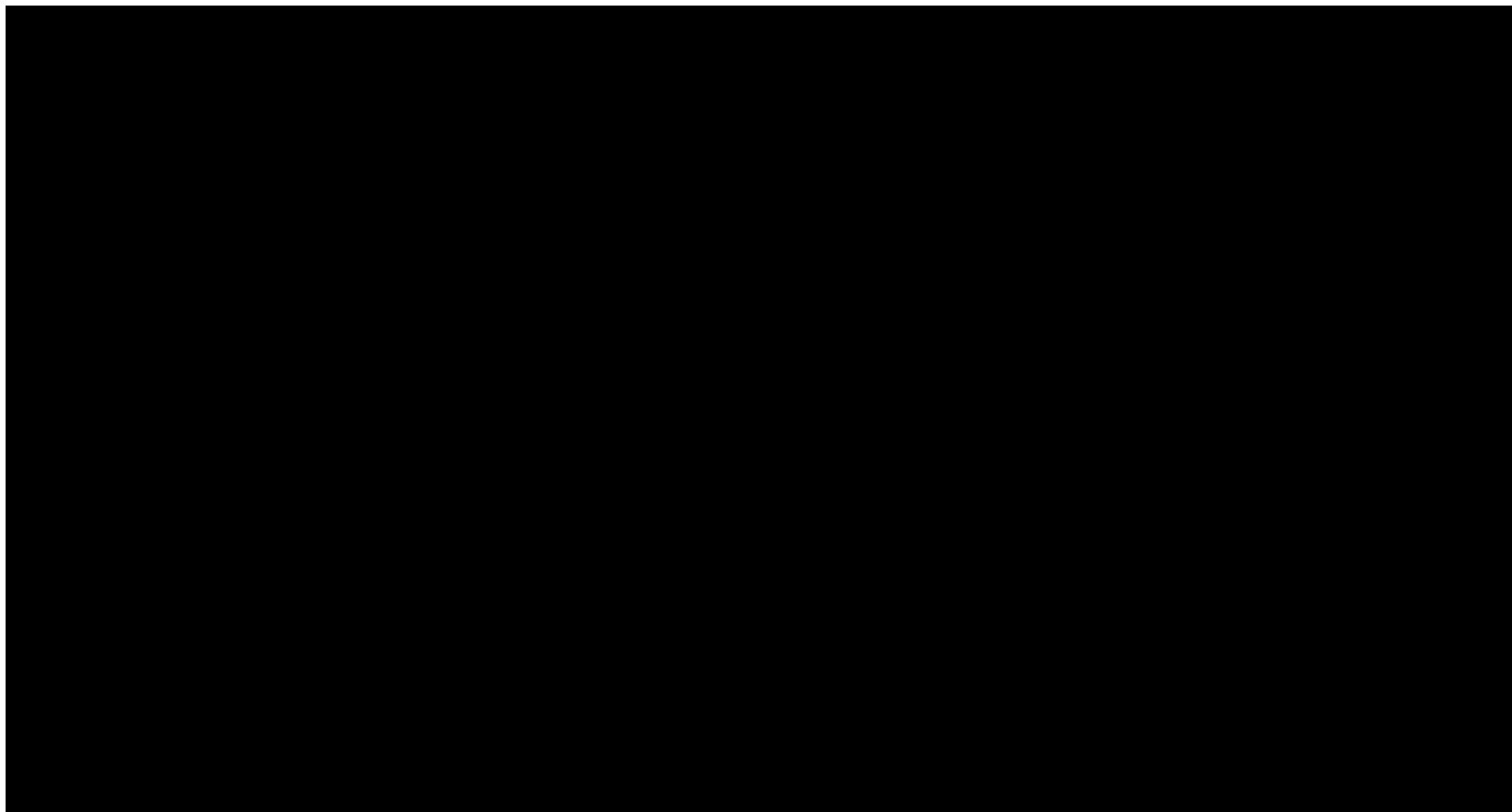
Cecha	Nazwa handlowa
	Produkt leczniczy Advate® (oktokog alfa) [100]
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII. Kod ATC: B02BD02.
Mechanizm działania	Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu. Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.
Wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.
Dawkowanie i sposób podania	Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej. <u>Dawkowanie</u> Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. <u>Leczenie doraźne</u> Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór: $\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$ W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się tabelą zamieszczoną w ChPL. Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru. Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknień, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego

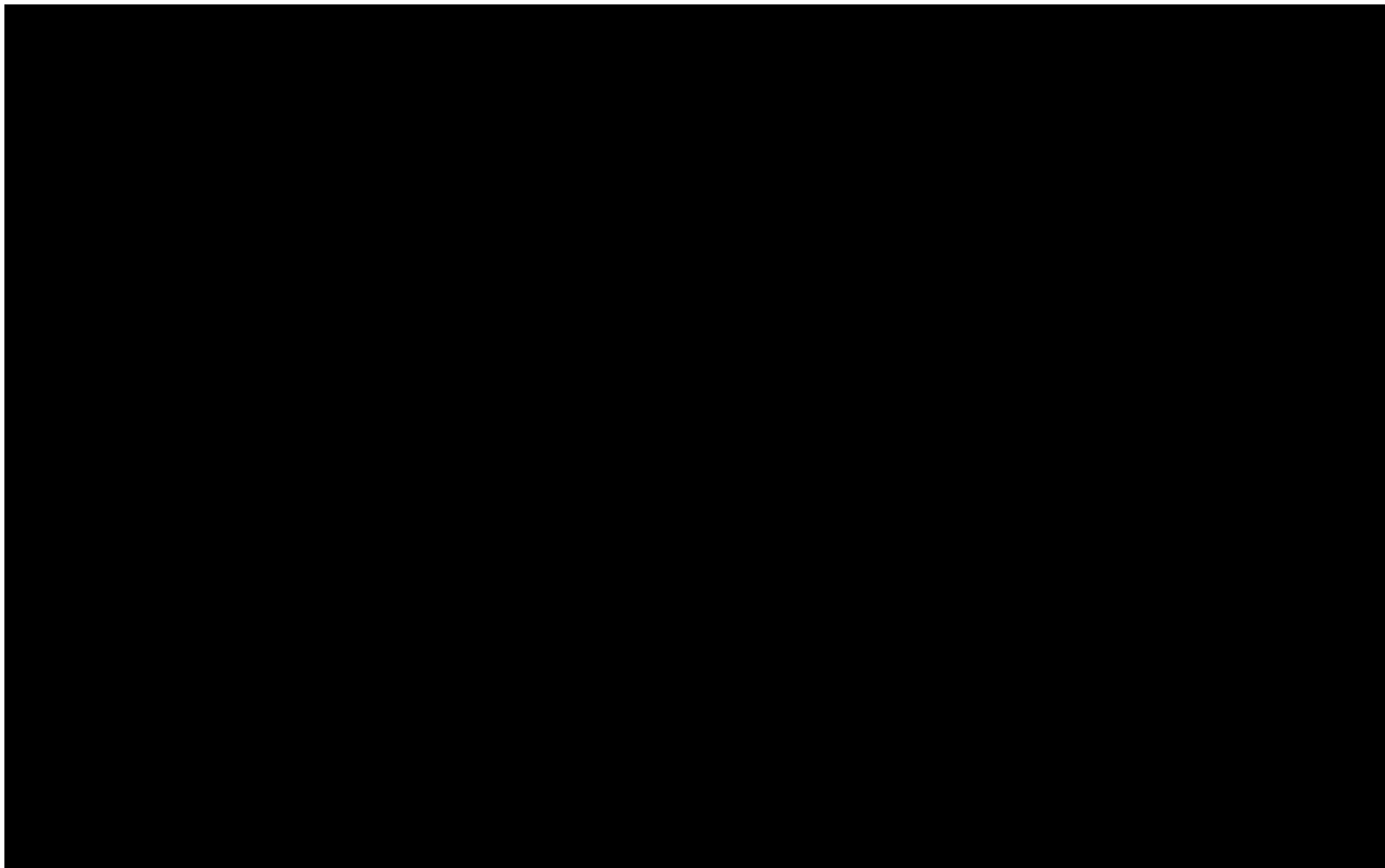
Cecha	Nazwa handlowa
	Produkt leczniczy Advate® (oktokog alfa) [100]
	poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach in vivo oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania. <u>Profilaktyka</u> W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. <u>Dzieci i młodzież</u> W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu. <u>Sposób podawania</u> Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie. Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek. Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór. Każda fiolka zawiera oktokog alfa. Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka. Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakiegokolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. <u>Nadwrażliwość</u> Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję. W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe. <u>Inhibitory</u> Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na

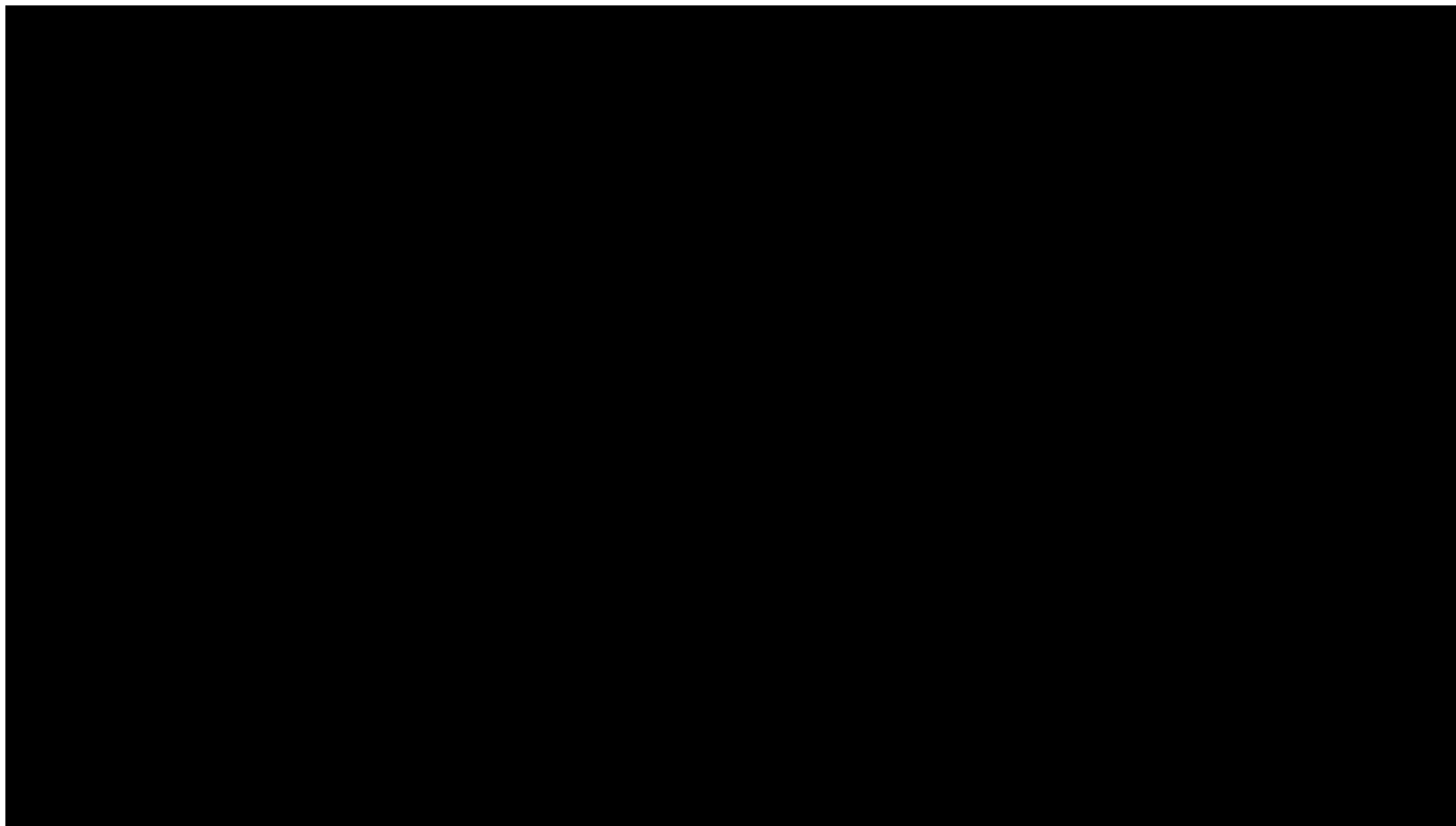
Cecha	Nazwa handlowa Produkt leczniczy Advate® (oktokog alfa) [100]
	czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów. Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie. Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację 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 oceniające obecność 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 leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII. <u>Powikłania leczenia związane z cewnikiem</u> Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakteriemie i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika. <u>Uwagi dotyczące substancji pomocniczych</u> <u>Sód</u> Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego. <u>Dzieci i młodzież</u> Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.
Działania niepożądane	Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (Adverse Drug Reactions, ADRs). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka. Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem). Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości. Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL.

Cecha	Nazwa handlowa
	Produkt leczniczy Advate [®] (oktokog alfa) [100]
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku. Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Takeda Manufacturing Austria AG Industriestrasse 67 A-1221 Wiedeń Austria
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/03/271/001 EU/1/03/271/011 EU/1/03/271/002 EU/1/03/271/012 EU/1/03/271/004 EU/1/03/271/014 EU/1/03/271/003 EU/1/03/271/013
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

9.4. ZESTAWIENIE WYNIKÓW ANKIET DOTYCZĄCYCH EPIDEMIOLOGII I METOD LECZENIA W POLSCE HEMOFILII A U DZIECI, UZYSKANYCH OD EKSPERTÓW







9.5. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTICZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

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).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Marzec 2025

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na 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 problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8.1.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3., 2.6, rozdz. 5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1, 2.2, 2.3.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1 oraz rozdz. 2.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2, 3 i 9.1.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2, 3 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejstry?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.