



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

UZUPEŁNIENIE

Kraków, lipiec 2025

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma OT.423.1.40.2025.2.AIK) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.

Uwagi AOTMiT:

1. Uwaga I:

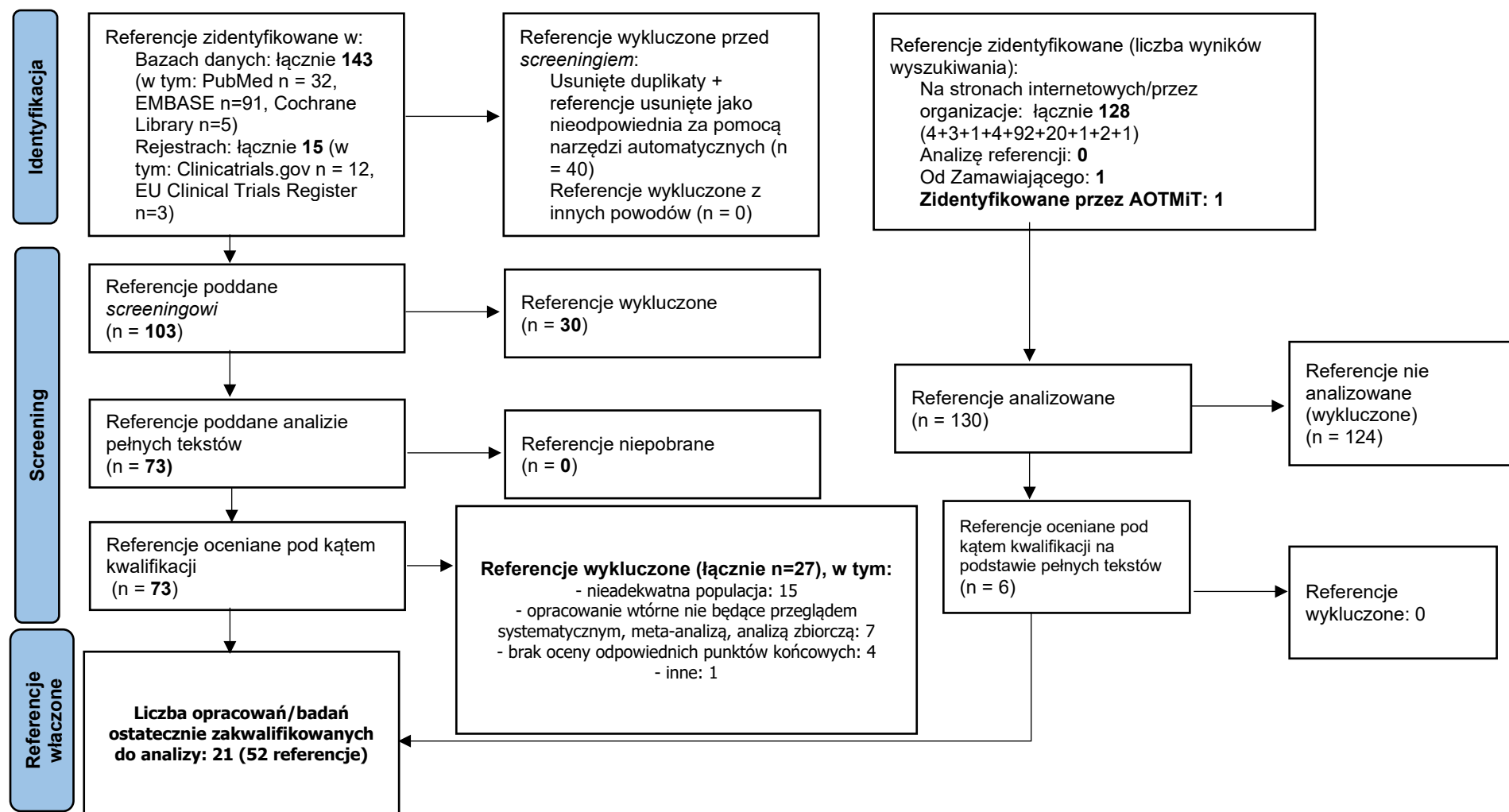
Treść: „Ceny wnioskowanego leku bez RSS wykorzystane w analizach i modelu są niezgodne ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. W tym sensie złożone analizy są nieaktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).”

Odpowiedź: Podmiot odpowiedzialny przedkłada w SOLR poprawioną cenę wnioskowanego leku we wniosku refundacyjnym tak by była ona taka sama jak w przedłożonej dokumentacji Oceny Technologii Medycznych.

2. Uwaga II:

Treść: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera adekwatnego opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). Aktualnie obowiązuje nowy wzór diagramu PRISMA (<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>), a wnioskodawca przedstawia odmienną wersję niż rekomendowana.”

Odpowiedź: Poniżej załączono najnowszą wersję diagramu PRISMA dla procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów badań uwzględnionych w pierwotnej wersji AKL Altuvoc[®] oraz publikacji, o której nowa w sekcji dotyczącej uwagi VII.



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

3. Uwaga III:

Treść: „Wnioskodawca przedstawił porównanie wyłącznie z jednym rekombinowanym czynnikiem VIII, tj. oktokogiem alfa. Wnioskodawca pominął inne refundowane rekombinowane czynniki VIII, tj. efmoroktokog alfa, moroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol. Wnioskodawca zaznacza, że aktualnie przetarg na dostarczanie czynnika VIII wygrał oktokog alfa, co nie wyklucza jednak stosowania innych refundowanych leków w przyszłości. Zdaniem analityków Agencji należy przedstawić porównanie ze wszystkimi refundowanymi komparatorami, w szczególności z innymi lekami długodziałającymi (§ 4-6 Rozporządzenia).”

Odpowiedź: Zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 roku „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być **istniejąca (aktualna) praktyka medyczna**, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Podobnie, zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań „Informacje zawarte w analizach muszą być **aktualne na dzień złożenia wniosku**” a refundowana technologia opcjonalna (komparator) zdefiniowana jest jako „technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, **zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku**”. Kryteria te spełnia jedynie zastosowany w aktualnych wersjach analiz komparator - Advate® (oktokog alfa).

Jednocześnie należy zaznaczyć, że **w przypadku czynników krzepnięcia istnieją specyficzne okoliczności funkcjonowania programu lekowego B.15**. Produkty lecznicze „refundowane” (refundacja niektórych z nich jest czysto wirtualna/teoretyczna, a leki nigdy nie były dostępne dla pacjentów) w jego ramach, w przeciwieństwie do pozostałych ponad stu programów lekowych, podlegają nie tylko negocjacom cenowym z Komisją Ekonomiczną, ale także centralnym postępowaniom przetargowym.

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

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

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

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.**

Ponadto wymienione przez Agencję czynniki VIII (efmoroktokog alfa, moroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol) z uwagi na fakt, że nie są aktualnie stosowane i kupowane w Polsce, nie mają ustalonej ceny tzw. realnej ceny przetargowej) stąd nie ma technicznych możliwości uwzględnienia ich w analizach ekonomicznych, w ramach dokumentacji HTA.

Zatem pomimo że na liście leków refundowanych znajdują się formalnie inne refundowane rekombinowane czynniki VIII, tj. efmoroktokog alfa, moroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol, **to istniejące praktyka i sposób faktycznej refundacji (uzależnionej od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego) w momencie złożenia wniosku wskazuje, że jedynym refundowanym w praktyce komparatorem dla wnioskowanej interwencji pozostaje oktokog alfa, zatem wybór komparatora jest zgodny z treścią kluczowych dokumentów określających jego wybór.** Efmoroktokog alfa, moroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol nie spełniają definicji komparatora zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 oraz Rozporządzenia MZ dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań.

Źródło: 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

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>

4. Uwaga IV:

Treść: „Wnioskodawca nie przekazał pełnego tekstu porównania pośredniego SOBI 2024 (SOBI. The comparison between efanesoctocog alfa and other factor VIII-replacement therapies in pediatric patients with Hemophilia A. Technical report, version 2.0, 2.2024.). Publikacja ta nie jest ogólnodostępna, dlatego też należy przekazać jej treść Agencji celem weryfikacji (§ 8 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).”

Odpowiedź: Pełny tekst porównania pośredniego SOBI 2024 [ref 30 w AKL] został ponownie przesłany do AOTMiT.

5. Uwaga V:

Treść: „Proszę o aktualizację zawartych w analizach wytycznych refundacyjnych o rekomendacje NICE (data wydania 02.04.2025 r.) oraz CDA-AMC (data wydania 05.06.2025 r.).”

Odpowiedź: W poniższej tabeli opisano rekomendacje refundacyjne wydane przez NICE oraz CDA-AMC. Obie agencje HTA pozytywnie odniosły się do refundacji efanezoktokog alfa w leczeniu i zapobieganiu epizodom krwawienia u dzieci i dorosłych z ciężką hemofilią A.

Efanezoktokog alfa w świetle najnowszych rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia pacjentów pediatrycznych z hemofilią A

Agencja	Decyzja	Data wydania decyzji
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Pozytywna rekomendacja* Efanezoktokog alfa jest rekomendowany jako opcja leczenia i zapobiegania epizodom krwawienia u osób w wieku 2 lat i starszych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), tylko jeśli: - mają poziom aktywności czynnika VIII mniejszy niż 1% (ciężka hemofilia A); - firma zapewni go zgodnie z umową handlową. Niniejsze zalecenie nie ma wpływu na leczenie efanezoktokogiem alfa rozpoczęte w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby otrzymujące leczenie poza niniejszym zaleceniem mogą kontynuować je bez zmiany ustaleń dotyczących finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki one i ich pracownik służby zdrowia z NHS nie uznają za stosowne przerwania leczenia. W przypadku dzieci i młodzieży decyzję tą powinni podjąć wspólnie oni, ich pracownik służby zdrowia oraz ich rodzice lub opiekunowie.	02.04.2025
Canada's Drug Agency / l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)	Pozytywna rekomendacja^ Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Produktów Białkowych Osocza (CPEC) CDA-AMC zaleca, aby ALTUVIIIIO (efanezoktokog alfa) był refundowany osobom dorosłym i dzieciom z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) w ramach rutynowej profilaktyki zapobiegającej lub zmniejszającej częstość występowania epizodów krwawienia, leczenia i kontroli epizodów krwawienia oraz okołooperacyjnego postępowania w przypadku krwawienia (profilaktyka chirurgiczna) wyłącznie w przypadku, gdy spełnione są następujące warunki: - kwalifikowalność do ALTUVIIIIO powinna opierać się na kryteriach stosowanych przez Kanadyjską Służbę Krwiodawstwa w zakresie refundacji terapii zastępczych FVIII; - należy negocjować cenę leku ALTUVIIIIO tak, aby nie przekraczała ona rocznych kosztów leczenia w ramach programu lekowego, które są obecnie refundowane w ramach profilaktyki hemofilii A; - należy rozważyć wykonalność przyjęcia ALTUVIIIIO (Przy zaproponowanej cenie należy uwzględnić skalę niepewności w zakresie wpływu na budżet, aby zapewnić wykonalność wdrożenia ze względu na różnicę między szacunkiem sponsora a szacunkami CDA-AMC).	05.06.2025

* <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1051/chapter/1-Recommendations>

^ https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/ST0840_Altuviio_Final_Rec_Rev.pdf

6. Uwaga VI:

Treść: „Dodatkowo zwracam uwagę, że analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczą szerszego wskazania, niż zakłada zaproponowany program lekowy. Zgodnie z informacją z analiz „Wnioskowane wskazanie obejmuje również standardowe postępowanie nieobejmujące profilaktyki, tj. zabezpieczenie dostępności czynnika w przypadku zabiegów planowych i nagłych oraz w sytuacjach krwawienia zagrażającego życiu lub zdrowiu w ocenie lekarza prowadzącego”.

Odpowiedź: Przedmiotowy program lekowy B. 15 odnosi się do profilaktyki krwawień pacjentów pediatrycznych z hemofilią. Z kolei do zabezpieczenia krwawień i zabiegów w populacji pacjentów, zarówno pediatrycznych, jak i dorosłych, z hemofilią odnoszą się bezpośrednio zapisy Narodowego Programu Leczenia Hemofilii, w ramach którego dokonywany jest zakup czynnika krzepnięcia na ten cel. W praktyce oznacza to, iż refundacja danego czynnika krzepnięcia w celu profilaktyki krwawień w ramach programu lekowego B.15 automatycznie skutkuje zakupem dodatkowej puli tego samego czynnika na zabezpieczenie krwawień w ramach Narodowego Programu. W związku z powyższym zasadnym jest uwzględnienie analiz stosowania produktu leczniczego Altuvoc w tym zakresie. Dotychczasowa praktyka, organizowanych co 2 lata postępowań centralnych o zakup czynników krzepnięcia, dzieliła postępowanie na dwie części (1. Profilaktyczną 2. Zabezpieczenie krwawień i hospitalizacji), skutkując obligatoryjnym dostarczeniem produktu na zaopatrzenie obu części jednym produktem przez wygranego oferenta.

7. Uwaga VII:

Treść: „Proszę też o uzupełnienie danych w zakresie analizy klinicznej o wyniki pochodzące z publikacji Klamroth 2025 (10.1111/hae.70017) dot. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z ciężką hemofilią A.”

Odpowiedź: Poniżej opisano wyniki analizy Klarmoth i wsp. 2025.

W analizie Klamroth i wsp. 2025 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo efanezoktokogu alfa stosowanego w postępowaniu okołoperacyjnym podczas badań XTEND-1 i XTEND-Kids. Oba badania zostały uwzględnione i opisane w analizie klinicznej, stanowiąc jej podstawę.

Uczestnicy, którzy w badaniach XTEND-1 i XTEND-Kids przeszli poważną operację po pierwszej dawce badanego leku, zostali włączeni do podgrupy chirurgicznej w każdym badaniu. Poważną operację zdefiniowano jako inwazyjny zabieg wymagający otwarcia dużej jamy ciała, operacji stawu, usunięcia narządu, ekstrakcji zębów trzonowych lub ≥ 3 zębów innych niż trzonowe, operacyjnej zmiany anatomicznej lub przekroczenia bariery mezenchymalnej. Poważną operację dopuszczono u uczestników z ≥ 6 dniami ekspozycji na efanezoktokog alfa i ujemnym wynikiem testu inhibitora w ciągu 4 tygodni przed operacją.

Dane były także raportowane dla drobnych zabiegów chirurgicznych, jeśli były dostępne. Drobny zabieg chirurgiczny zdefiniowano jako każdą inwazyjną procedurę, w której manipulowano tylko skórą, błonami śluzowymi lub powierzchnią tkanką łączną.

Pacjenci poddawani poważnej operacji otrzymali dawkę nasycającą efanezoktokogu alfa 50 IU/kg przed operacją. W razie potrzeby dawki dostosowywano do poziomu aktywności czynnika VIII (FVIII) wynoszącego co najmniej 100% i utrzymywano zgodnie z wytycznymi WFH. Po operacji poziom aktywności FVIII utrzymywano zgodnie z wytycznymi WFH, podając dawki 30 lub 50 IU/kg co 2–3 dni, w razie potrzeby. Pacjenci poddawani drobnej operacji otrzymali pojedynczą dawkę efanezoktokogu alfa (50 IU/kg przed operacją). Badacz/chirurg ustalał dawkowanie okołoperacyjne. Dozwolona była krótkotrwała profilaktyka zakrzepowo-zatorowa podczas unieruchomienia i/lub okołoperacyjnie. Dozwolone było stosowanie leków przeciwfibrinolitycznych. Ocenę aktywności FVIII wykonywano zgodnie z lokalną procedurą i zgodnie z wymaganiami, aby monitorować poziom FVIII u uczestników w trakcie operacji i po operacji aż do wypisu ze szpitala. Próbkę analizowano lokalnie, ale placówki zostały poproszone o przesłanie alikwotu osocza z dowolnych próbek aktywności FVIII do laboratorium centralnego. Wymagano pobrania co najmniej jednej próbki aktywności FVIII każdego dnia podczas hospitalizacji. W laboratorium centralnym poziom aktywności czynnika mierzono za pomocą testu krzepnięcia jednostopniowego opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji z Actin FSL.

Oceniane punkty końcowe:

W przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych drugorzędne punkty końcowe obejmowały:

- liczbę i dawkę wstrzyknięć efanezoktokogu alfa;
- ocenę odpowiedzi hemostatycznej przez chirurga/badacza (na podstawie 4-punktowej skali odpowiedzi na zabiegi chirurgiczne Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy [doskonała/dobra/dostateczna/słaba]);
- całkowite zużycie czynników krzepnięcia;
- szacowaną utratę krwi;
- liczbę i rodzaj transfuzji krwi.

Bezpieczeństwo raportowano dla okresu chirurgicznego/rehabilitacyjnego, zdefiniowanego jako okres rozpoczynający się od przedoperacyjnej dawki nasycającej efanezoktokogu alfa i kończący się najpóźniejszą datą wypisu ze szpitala; okołoperacyjną telefoniczną kontrolną rozmowę telefoniczną; lub koniec 2-tygodniowego okresu (1 tygodnia w przypadku drobnych zabiegów chirurgicznych) po wznowieniu schematu leczenia przedoperacyjnego. Dzień -1 oznacza dzień poprzedzający operację, a dzień 0 oznacza dzień operacji. Okres okołoperacyjny mógł zostać wydłużony według uznania badacza. Operacja ratunkowa przeprowadzona z inną terapią zastępczą FVIII i operacja zgłoszona po ostatniej dawce efanezoktokogu alfa nie zostały uwzględnione w analizie.

Wyniki

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa populacji poddanej poważnej operacji, z badań XTEND-1 i XTEND-Kids.

Cecha/kategoria		Badanie XTEND-1#			Badanie XTEND-Kids – wszyscy pacjenci (zabiegi nieortopedyczne), N=2
		Pacjenci poddani operacji nieortopedycznej, N=6	Pacjenci poddani operacji ortopedycznej, N=6	Wszyscy pacjenci poddani operacji, N=11	
Wiek [lata]	Średnia (SD)	45,0 (11,3)	43,7 (16,3)	44,1 (14,0)	4,5 (0,7)
	Mediana (zakres)	43,0 (33–64)	47,0 (12–56)	47,0 (12–64)	4,5 (4–5)
Płeć, n (%)	Męska	6 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	2 (100%)
	Żeńska	0	0	0	0
Rasa, n (%)	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0	0	0	0
	Azjatycka	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (27,3%)	0
	Czarna lub Afroamerykańska	0	0	0	0
	Biała	4 (66,7%)	3 (50,0%)	6 (54,6%)	2 (100%)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp Pacyfiku	0	0	0	0
	Inna	0	0	0	0
	Nie raportowano	1 (16,7%)	1 (16,7%)	2 (18,2%)	0
Region geograficzny, n (%)	Azja-Pacyfik	2 (33,3%)	2 (33,3%)	4 (36,4%)	1 (50,0%)
	Europa	2 (33,3%)	3 (50,0%)	4 (36,4%)	0
	Ameryka Północna	1 (16,7%)	1 (16,7%)	2 (18,2%)	1 (50,0%)
	Ameryka Południowa	1 (16,7%)	0	1 (9,1%)	0
Wskaźnik masy ciała (BMI), średnia (SD) [kg/m ²]		25,1 (1,4)	26,6 (1,2)	25,9 (1,5)	16,7 (1,5)
Występowanie inhibitora czynnika VIII w rodzinie, n (%)	Tak	0	0	0	2 (100%)
	Nie	6 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	0
Grupa leczenia [^] , n (%)	Ramię A	5 (83,3%)	6 (100%)	10 (90,9%)	NA
	Ramię B	1 (16,7%)	0	1 (9,1%)	NA
Wyjściowo obecność stawów docelowych*, n (%)	Nie (brak)	4 (66,7%)	5 (83,3%)	8 (72,7%)	2 (100%)
	≥1 staw docelowy	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (27,3%)	0

* staw docelowy – duży staw, do którego zidentyfikowano co najmniej trzy epizody samoistnego krwawienia w ciągu 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania. [^] Uczestnik grupy B otrzymywał profilaktykę w czasie operacji. # Jeden uczestnik przeszedł dwie poważne operacje, jedną ortopedyczną i jedną nieortopedyczną.

Skuteczność – badanie XTEND-1

W badaniu XTEND-1 wykonano 12 ocenianych poważnych operacji (6 ortopedycznych) u 11 uczestników płci męskiej. Dziesięciu uczestników było w ramieniu A, a jeden w ramieniu B, poddawanych poważnym operacjom w okresie leczenia profilaktycznego. Mediana (zakres) wieku wynosiła 47,0 (12–64) lat. Jeden uczestnik przeszedł dwie poważne operacje (wymiana stawu biodrowego [37. dzień okresu leczenia] i neuroliza nerwu łokciowego [164. dzień]). Jedna operacja dotyczyła stawu docelowego (wymiana stawu kolanowego). Średni (odchylenie standardowe [SD]) czas trwania operacji wynosił 1,3 (0,9) godzin. Mediana (zakres) czasu hospitalizacji wynosiła 3 (1–7) dni ogółem oraz 1 (1–3) i 5 (2–7) dni odpowiednio dla procedur nieortopedycznych i ortopedycznych.

Poziomy FVIII mierzone w dniu operacji przed przedoperacyjną dawką nasycającą efanezoktokogu alfa wynosiły od 5,2 do 132,1 IU/dl (osiem operacji, dla których dostępne były dane). Poziomy FVIII mierzone w dniu operacji po przedoperacyjnej dawce nasycającej (podawanej w dniu 0 lub dniu -1) wynosiły od 111,6 do 164,5 IU/dl (cztery operacje, dla których dostępne były dane). W przypadku pięciu z sześciu operacji nieortopedycznych uczestnicy otrzymali pojedynczy przedoperacyjny zastrzyk efanezoktokogu alfa albo w dniu poprzedzającym operację (dzień -1), albo w dniu operacji (dzień 0), przy czym mediana (zakres) dawki na zastrzyk wśród leczonych operacji wynosiła 50,0 (45–52) IU/kg; w przypadku 1 zabiegu nieortopedycznego (ekstrakcja zęba, trzonowego) nie zgłoszono żadnej dawki efanezoktokogu alfa przedoperacyjnie, a poprzednia dawka była rutynową dawką profilaktyczną 3 dni przed zabiegiem. W przypadku zabiegów ortopedycznych sześciu pacjentów (wszyscy) otrzymali pojedynczy zastrzyk efanezoktokogu alfa w dniu 0, przy czym mediana (zakres) dawki wynosiła 41,4 (13–52) IU/kg; 2 pacjentów otrzymało pojedynczą rutynową dawkę profilaktyczną w dniu -1, a niższą dawkę przedoperacyjną ~13 IU/kg w dniu 0. Odpowiedź hemostatyczna w dniu 0 została oceniona jako doskonała dla wszystkich zabiegów.

Tabela 2. Częstotliwość dawkowania i zużycie efanezoktokogu alfa podczas poważnych operacji* w trakcie badania XTEND-1.

	Dzień -1/Dzień 0	Dzień 1-3	Dzień 4-14	Dzień -1 do 14
Wszystkie poważne operacje (N=12)				
Liczba iniekcji	Liczba operacji, n (%)			
0	1 (8%)	5 (42%)	1 (8%)	0
1	11 (92%)	6 (50%)	0	1 (8%)
2	0	1 (8%)	8 (67%)	1 (8%)
3	0	0	2 (17%)	3 (25%)
4	0	0	1 (8%)	4 (33%)
5	0	0	0	2 (33%)
6	0	0	0	0
7	0	0	0	1 (17%)
Dawka na zastrzyk na zabieg chirurgiczny (IU/kg) (tylko wśród zabiegów chirurgicznych)				
n	11	7	11	12
Średnia (SD)	41,6 (15,2)	34,4 (8,7)	48,7 (5,7)	45,1 (6,2)
Mediana (zakres)	49,9 (13–52)	31,8 (24–52)	51,2 (34–53)	45,3 (34–52)
Dawka na zastrzyk na zabieg chirurgiczny (IU/kg) (wliczając zabiegi bez zastrzyków w określonym okresie okołoperacyjnym)				
Średnia (SD)	38,2 (18,8)	20,1 (18,8)	44,6 (15,1)	45,1 (6,2)
Mediana (zakres)	49,8 (0–51,7)	27,1 (0–51,5)	50,6 (0–53,2)	45,3 (34,1–52,0)
Całkowite zużycie na zabieg (IU/kg) (tylko wśród zabiegów leczonych)				
n	11	7	11	12
Średnia (SD)	41,6 (15,2)	41,7 (27,4)	113,7 (31,6)	166,7 (72,5)
Mediana (zakres)	49,9 (13–52)	31,8 (24–103)	103,2 (96–206)	163,3 (45–361)
Całkowite zużycie na operację (IU/kg) (wliczając operacje bez zastrzyków w określonym okresie okołoperacyjnym)				
Średnia (SD)	38,2 (18,8)	24,4 (29,5)	104,2 (44,6)	166,7 (72,5)
Mediana (zakres)	49,8 (0–51,7)	27,1 (0–103,0)	103,0 (0–206,1)	163,3 (45,4–360,6)
Zabiegi nieortopedyczne (n=6)				
Liczba iniekcji	Liczba operacji, n (%)			
0	1 (17%)	5 (83%)	1 (17%)	0
1	5 (83%)	1 (17%)	0	1 (17%)
2	0	0	5 (83%)	1 (17%)
3	0	0	0	3 (50%)

	Dzień -1/Dzień 0	Dzień 1-3	Dzień 4-14	Dzień -1 do 14
4	0	0	0	1 (17%)
Średnia dawka na zastrzyk na zabieg (IU/kg) (tylko wśród zabiegów leczonych)				
Średnia (SD)	49,6 (2,5)	24,3 (N/A)	50,6 (2,1)	48,7 (3,6)
Mediana (zakres)	50,0 (45-52)	24,3 (N/A)	51,2 (48-53)	50,1 (43-52)
Średnia dawka na zastrzyk na operację (IU/kg) (wliczając operacje bez zastrzyków w określonym okresie okołoperacyjnym)				
Średnia (SD)	41,3 (20,4)	4,1 (9,9)	42,2 (20,7)	48,7 (3,6)
Mediana (zakres)	49,9 (0-52)	0,0 (0-24)	50,3 (0-53)	50,1 (43-52)
Całkowite zużycie na zabieg (IU/kg) (tylko wśród zabiegów leczonych)				
Średnia (SD)	49,6 (2,5)	24,3 (N/A)	101,2 (4,2)	129,7 (47,6)
Mediana (zakres)	50,0 (45-52)	24,3 (N/A)	102,4 (96-106)	150,7 (45-173)
Całkowite zużycie na operację (IU/kg) (wliczając operacje bez zastrzyków w określonym okresie okołoperacyjnym)				
Średnia (SD)	41,3 (20,4)	4,1 (9,9)	84,3 (41,5)	129,7 (47,6)
Mediana (zakres)	49,9 (0-52)	0,0 (0-24)	100,5 (0-106)	150,7 (45-173)
Zabiegi ortopedyczne (n=6)				
Liczba iniekcji	Liczba operacji, n (%)			
0	0	0	0	0
1	6 (100%)	5 (83%)	0	0
2	0	1 (17%)	3 (50%)	0
3	0	0	2 (33%)	0
4	0	0	1 (17%)	3 (50%)
5	0	0	0	2 (33%)
6	0	0	0	0
7	0	0	0	1 (17%)
Średnia dawka w przeliczeniu na iniekcję				
Średnia (SD)	35,0 (18,5)	36,1 (8,2)	47,1 (7,3)	41,5 (6,4)
Mediana (zakres)	41,4 (13-52)	32,4 (30-52)	50,8 (34-53)	40,9 (34-52)
Całkowite zużycie (IU/kg)				
Średnia (SD)	35,0 (18,5)	44,7 (28,8)	124,1 (41,2)	203,7 (77,5)
Mediana (zakres)	41,4 (13-52)	32,4 (30-103)	104,6 (100-206)	176,2 (156-361)

*Dzień -1 oznacza dzień poprzedzający operację, a dzień 0 oznacza dzień operacji.

Tabela 3. Częstotliwość dawkowania i zużycie efanezoktokogu alfa podczas drobnych zabiegów/operacji* w trakcie badania XTEND-1.

	Dzień -1/Dzień 0	Dzień 1-3	Dzień 4-7	Dzień -1 do 7
Wszystkie drobne operacje (N=18)				
Dawka na zastrzyk na zabieg chirurgiczny (IU/kg) (tylko wśród leczonych zabiegów chirurgicznych)				
n	13	4	10	17
Średnia (SD)	51,2 (1,2)	40,8 (12,2)	51,3 (0,8)	50,4 (2,6)
Mediana (zakres)	51,2 (48-52)	40,9 (29-52)	51,2 (50-52)	51,1 (43-52)
Dawka na zastrzyk na zabieg chirurgiczny (IU/kg) (wliczając zabiegi bez zastrzyków w określonym okresie okołoperacyjnym)				
Średnia (SD)	37,0 (23,6)	9,1 (18,2)	28,5 (26,2)	47,6 (12,1)
Mediana (zakres)	50,9 (0-52)	0,0 (0-52)	50,3 (0-52)	50,9 (0-52)
Całkowite zużycie na zabieg (IU/kg) (tylko wśród zabiegów leczonych)				
n	13	4	10	17
Średnia (SD)	51,2 (1,2)	40,8 (12,2)	51,3 (0,8)	78,9 (31,8)
Mediana (zakres)	51,2 (48-52)	40,9 (29-52)	51,2 (50-52)	52,5 (50-136)
Całkowite zużycie na operację (IU/kg) (wliczając operacje bez zastrzyków w określonym okresie okołoperacyjnym)				
Średnia (SD)	37,0 (23,6)	9,1 (18,2)	28,5 (26,2)	74,5 (36,0)
Mediana (zakres)	50,9 (0-52)	0,0 (0-52)	50,3 (0-52)	52,5 (0-136)

*Dzień -1 oznacza dzień poprzedzający operację, a dzień 0 oznacza dzień operacji.

Tabela 4. Poważne nieortopedyczne operacje* w trakcie badania XTEND-1.

Operacja	Ocena hemo- statyczna	Całkowite zużycie efanezoktokogu alfa (IU/kg) w dniach -1 do 14	Jednoczesna profilaktyka przeciw- zakrzepowa lub anty- fibrynolityczna	Utrata krwi (ml)		Zdarzenia niepożądane	Czas powrotu do standardowej profilaktyki, dni
				W trakcie operacji	Po operacji		
Uwolnienie lewego kanału łokciowego i transpozycja nerwu łokciowego	Doskonała	146,8	Brak	NR	0	Nie raportowano	6
Laparoskopowa operacja przepukliny brzuszej	Doskonała	156,1	Kwas traneksamowy (dzień 0)	0	0	Nie raportowano	14
Neuroliza prawego nerwu łokciowego	Doskonała	173,0	Brak	100	0	Nie raportowano	6
Ekstrakcja zęba trzonowego	Doskonała	102,4	Kwas traneksamowy (dzień 0-3)	NR	0	Nie raportowano	5
Ekstrakcja zęba trzonowego	Doskonała	154,5	Brak	NR	NR	Nie raportowano	8
Ekstrakcja zęba trzonowego	Doskonała	45,4	Brak	NR	0	Nie raportowano	NR

NR – nie odnotowano. *Dzień -1 oznacza dzień poprzedzający operację, a dzień 0 oznacza dzień operacji.

Tabela 5. Poważne ortopedyczne operacje* w trakcie badania XTEND-1.

Operacja	Ocena hemo- statyczna	Całkowite zużycie efanezoktokogu alfa (IU/kg) w dniach -1 do 14	Jednoczesna profilaktyka przeciw- zakrzepowa lub anty- fibrynolityczna	Utrata krwi (ml)		Zdarzenia niepożądane	Czas powrotu do standardo- wej profilaktyki, dni
				W trakcie operacji	Po operacji		
Całkowita wymiana lewego stawu kolanowego	Doskonała	181,3	Kwas traneksamowy (dzień 0)	NR	90	Nie raportowano	14
Usunięcie materiału osteo- syntetycznego z kostki	Doskonała	170,5	Brak	200	100	Nie raportowano	15
Wymiana lewego stawu biodrowego	Doskonała	155,8	Brak	500	400	Nie raportowano	7
Usunięcie implantów z kości, lewy łokieć	Doskonała	171,1	Brak	10	NR	Nie raportowano	6
Wkładka rewizyjna, całkowita proteza kolana	Doskonała	183,1	Niskocząsteczkowa heparyna (dni 2-5)	NR	NR	Wysypka w miejscu podania, złamanie zęba, choroba maziowa	14
Endoplastyka lewego wyrostka łokciowego	Doskonała	360,6	Brak	50	0	Nie raportowano	24

NR – nie odnotowano. *Dzień -1 oznacza dzień poprzedzający operację, a dzień 0 oznacza dzień operacji.

W dniach od pierwszego do trzeciego (1-3) po operacji nie podano żadnej dawki efanezoktokogu alfa podczas 5 z 12 poważnych operacji (wszystkie nieortopedyczne), a pozostali otrzymali 1 (n = 6) lub 2 dawki (n = 1). Mediana (zakres) całkowitej liczby dawek podanych w dniach od -1 do 14 wynosiła 4 (1-7). Mediana (zakres) całkowitego zużycia czynnika w dniach od -1 do 14 (wliczając rutynową profilaktykę) w przypadku operacji nieortopedycznych i ortopedycznych wynosiła odpowiednio 150,7

(45–173) IU/kg wśród leczonych operacji i 176,2 (156–361) IU/kg. Mediana (zakres) czasu powrotu do rutynowej profilaktyki po operacji wynosiła 10 (4–23) dni. Profilaktykę przeciwzakrzepową (heparyna drobnocząsteczkowa) zastosowano tylko u 1 pacjenta (w wieku >50 lat; wszczepiono całkowitą protezę stawu kolanowego) w dniach 2–5 po zabiegu. Terapię antyfibrynolityczną (kwas traneksamowy) zastosowano u 3 pacjentów.

W przypadku poważnych operacji, dla których dostępne były dane, mediana (zakres) szacowanej utraty krwi wynosiła 75 (0–500) ml podczas operacji (n = 6). Mediana (zakres) szacowanej utraty krwi pooperacyjnej wynosiła 0 (0–400) ml (n = 9). Żaden z uczestników nie wymagał transfuzji krwi.

Piętnastu uczestników przeszło 18 drobnych zabiegów chirurgicznych podczas badania XTEND-1; zabiegi obejmowały operację wszczepienia implantu stomatologicznego (n = 4), leczenie kanałowe (n = 3), ekstrakcję zębów innych niż trzonowe (n = 3), endoskopię/kolonoskopię (n = 3), zaćmę (n = 2), wycięcie raka podstawnokomórkowego nosa i miejscowy płac (n = 1), zmianę rurki ciekostomijnej (n = 1) i usunięcie portu-a-cath (n = 1). W przypadku 13 drobnych zabiegów chirurgicznych u 12 uczestników pojedynczą dawkę efanezoktokogu alfa podano w dniu 0, przy czym mediana (zakres) dawki wynosiła 51,2 (48–52) IU/kg. W przypadku pięciu drobnych zabiegów chirurgicznych (wszystkie stomatologiczne) uczestnicy nie otrzymali przedoperacyjnej dawki efanezoktokogu alfa. Odpowiedź hemostatyczna została oceniona jako doskonała dla wszystkich ocenianych drobnych zabiegów chirurgicznych (n = 13). Podczas zabiegu usunięcia portu cewnikowego odnotowano utratę krwi wynoszącą 10 ml.

Pomiędzy pierwszym a trzecim (1-3) dniem po operacji, czterech uczestników otrzymało jeden zastrzyk efanezoktokogu alfa (mediana [zakres] dawki na zastrzyk wśród leczonych operacji: 40,9 [29–52] IU/kg). W dniach od czwartego do dziesiątego (4-10) od operacji, 10 uczestników otrzymało zastrzyki efanezoktokogu alfa, dla których mediana [zakres] dawki na w przeliczeniu zastrzyk wśród leczonych operacji wynosiła 51,2 [50–52] IU/kg. Mediana (zakres) całkowitego zużycia efanezoktokogu alfa zastosowana w związku z leczonymi drobnymi operacjami w dniach od –1 do 7 dnia po operacji (wliczając rutynową profilaktykę) wynosiła 52,5 (50–135,8) IU/kg (średnia [SD] 78,9 [31,8] IU/kg). W przypadku jednego drobnego zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia na żądanie, zgłoszono jedno zdarzenie krwawienia (do stawu), które nie było związane z operacją, i wystąpiło pomiędzy czwartym a siódmym dniem od operacji. Okołooperacyjne leczenie przeciwfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podano czterem pacjentom poddawanych drobnym zabiegom chirurgicznym. Nie odnotowano żadnych powikłań zakrzepowo-zatorowych ani powstania inhibitorów.

Skuteczność – badanie XTEND-Kids

Dwóch uczestników (w wieku 4 i 5 lat) przeszło jedną poważną operację podczas badania XTEND-Kids. Operacje obejmowały rozległą odbudowę zębów wymagającą znieczulenia ogólnego (w tym ekstrakcję jednego zęba) i obrzezanie. Czas trwania operacji wynosił odpowiednio 1,5 i 0,6 godziny. Wypis ze szpitala nastąpił tego samego dnia, co zabieg stomatologiczny i dzień po zabiegu obrzezania.

Przed każdą poważną operacją podano jedną dawkę nasycającą przedoperacyjną wynoszącą 61,9 i 60,4 IU/kg. Poziom aktywności FVIII przed podaniem dawki w dniu 0 wynosił 32,7 IU/dl dla jednego uczestnika (chirurgia stomatologiczna) i 59,5 IU/dl dla drugiego (obrzezanie). Odpowiedź hemostatyczna w dniu 0 została oceniona jako doskonała dla obu. U uczestnika z operacją stomatologiczną dawka 37,1 IU/kg została podana w dniu 2, a on wznowił rutynową cotygodniową profilaktykę od dnia 4. Uczestnik, który przeszedł obcięcie, wznowił cotygodniowe dawkowanie profilaktyczne w dniu 6. Kwas traneksamowy podano w dniu -1 pacjentowi, który przeszedł operację stomatologiczną i podano od dnia 0 do dnia 5 po operacji pacjentowi, który przeszedł obcięcie. Szacunkowa utrata krwi wyniosła 0 ml podczas zabiegu stomatologicznego i po zabiegu. Podczas obcinania szacowana utrata krwi wyniosła 50 ml; pooperacyjna utrata krwi wynosząca 10 ml została zgłoszona w dniu 0. Żaden z powyższych pacjentów nie wymagał transfuzji krwi.

Ośmiu uczestników zostało poddanych dziewięciu drobnym zabiegom chirurgicznym podczas badania XTEND-Kids, w tym wymianie portu (n = 2), usunięciu portu (n = 1), ezofagogastroduodenoskopii (n = 1), ekstrakcji zębów (n = 2), rewizji portu (n = 1) i badaniom gastroscopowym (n = 2). W przypadku wszystkich drobnych zabiegów chirurgicznych podano pojedynczą przedoperacyjną dawkę nasycającą efanezoktokogu alfa o medianie dawki (zakres) 53,5 (39–59) IU/kg (dzień 0: n = 7; dzień -1: n = 2). Odpowiedź hemostatyczną oceniono jako doskonałą w przypadku wszystkich ocenianych drobnych zabiegów chirurgicznych (n = 8). Mediana (zakres) utraty krwi podczas zabiegu chirurgicznego wyniosła 0 (0–15) ml, a pooperacyjnie 0 (0–5) ml. W dniach 1–3 jeden uczestnik otrzymał jeden zastrzyk, a jeden uczestnik otrzymał dwa zastrzyki (mediana [zakres] dawki na zastrzyk wśród leczonych operacji: 46,8 [34–59] IU/kg; mediana [zakres] dawki na zastrzyk wliczając operacje nieleczone: 0,0 [0–59] IU/kg). Większość pacjentów (6 z 8), którzy przeszli drobne operacje, nie otrzymała dodatkowych dawek w okresie pooperacyjnym. Mediana (zakres) całkowitego zużycia efanezoktokogu alfa w okresie od dnia -1 do dnia 7 (wliczając rutynową profilaktykę) wyniosła 107,3 (48–199) IU/kg. Żaden pacjent nie wymagał transfuzji krwi; żaden nie doświadczył epizodów krwawienia pooperacyjnego. Leczenie przeciwfibrinolityczne podano dwóm pacjentom (kwas traneksamowy [n = 1]; kwas aminokapronowy [n = 1]) w dniu 0 i jednemu pacjentowi 5 dni po operacji. Zgłoszono trzy zdarzenia niepożądane (TEAE) u trzech uczestników w dniach 0–7 okresu chirurgicznego/rehabilitacyjnego (ból w miejscu wprowadzenia cewnika, podejrzenie eozynofilowego zapalenia przełyku i awaria urządzenia [port-a-cath]), z których dwa były poważne (podejrzenie eozynofilowego zapalenia przełyku, awaria urządzenia). Zdarzenia niepożądane (TEAE) oceniono jako niezwiązane z leczeniem efanezoktokogiem alfa. Nie zgłoszono żadnych powikłań zakrzepowo-zatorowych ani inhibitorów FVIII.

Bezpieczeństwo w czasie poważnych operacji – badanie XTEND-1

Jeden uczestnik doświadczył trzech zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w okresie chirurgicznym/rehabilitacyjnym (wysypka w miejscu wlewu, złamanie zęba i zaburzenia błony maziowej [pogrubienie błony maziowej lewego kolana]). Te zdarzenia zostały sklasyfikowane jako

łagodne, niegroźne i niezwiązane z efanezoktokogiem alfa, zgodnie z oceną badacza. Nie zgłoszono żadnych powikłań zakrzepowo-zatorowych ani rozwoju inhibitorów.

Bezpieczeństwo w czasie poważnych operacji – badanie XTEND-Kids

Jedno TEAE niezwiązane z efanezoktokogiem alfa odnotowano u każdego uczestnika między dniem 0 a dniem 14 okresu chirurgicznego/rehabilitacyjnego. Uczestnik, który przeszedł operację stomatologiczną, doświadczył wysypki wirusowej na górnej wardze. Operacja obrzezania została zgłoszona jako ciężkie, poważne TEAE z powodu hospitalizacji w związku z zabiegiem. Nie zgłoszono żadnych powikłań zakrzepowo-zatorowych ani rozwoju inhibitorów.

Źródło: Klamroth R, von Drygalski A , Hermans C i wsp. Perioperative Management With Efanesoctocog Alfa in Patients With Haemophilia A in the Phase 3 XTEND-1 and XTEND-Kids Studies. Haemophilia. 2025 May;31(3):391-400. doi: 10.1111/hae.70017.

8. Uwaga VIII:

Treść: „Uprzejmie proszę o dołączenie pełnych tekstów publikacji uwzględnionych w przedłożonych analizach. Przesłane do Agencji linki zawierające ww. publikacje nie działają poprawnie lub też nie zawierają odpowiednich plików”.

Odpowiedź: Foldery z bibliografią AKL i APD Altuvocet zawierające pełne teksty publikacji zostały ponownie przesłane.