



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Altuvoc (efanezoktokog alfa)
w ramach programu lekowego
„Zapobieganie krwawieniom u dzieci
z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.40.2025

Data ukończenia: 23.07.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), Roche Registration GmbH, Takeda Manufacturing Austria AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), Roche Registration GmbH, Takeda Manufacturing Austria AG

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ABR	roczny wskaźnik epizodów krwawień (ang. annualized bleeding rate)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time)
ASMR	kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
bd	brak danych
BSH	British Society for Haematology
CDA-AMC	Canada's Drug Agency (dawniej CADTH)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EHL	wydłużony okres półtrwania (ang. extended half-life)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESS	efektywna wielkość próby (ang. effective sample size)
FAS	full analysis set
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FIX	czynnik IX (ang. factor IX)
FVIII	czynnik VIII (ang. factor VIII)
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IRR	współczynnik częstości (ang. incidence rate ratio)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
j.m.	jednostki międzynarodowe
KK/KW	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
MAIC	skorygowane porównanie pośrednie (ang. matching-adjusted indirect comparison)
MASAC	National Bleeding Disorders Foundation's Medical and Scientific Advisory Council
MCID	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. minimal clinically important difference)
MD	średnia różnica (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PTOHD	Polskie Towarzystwo Hematologii Dziecięcej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWE	rzeczywista praktyka kliniczna (ang. real world evidence)
SD	odchylenie standardowe (and. standard deviation)
SHL	standardowy okres półtrwania (ang. standard half-life)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
VWF	czynnik von Willebranda
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	14
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla efanezoktokogu alfa w badaniach rejestracyjnych	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla efanezoktokogu alfa w badaniach rejestracyjnych	36
4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego efanezoktokogu alfa vs emicizumab	37
4.2.1.4. Wyniki porównań pośrednich efanezoktokogu alfa vs czynniki VIII	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	49
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2. Wyniki analizy progowej	50
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3. Ocena walidacji.....	52
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	52
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	53
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	57
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	59
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
10. Kluczowe informacje i wnioski	63
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	70
13. Źródła.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	04.06.2025 r. PLR.4500.852.2025.15.WMO/PLR.4500.853.2025.13.WMO/ PLR.4500.854.2025.13.WMO/PLR.4500.855.2025.13.WMO/ PLR.4500.856.2025.13.WMO/PLR.4500.857.2025.13.WMO
---	--

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Altuvoc (efanezoktokog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444261,
- Altuvoc (efanezoktokog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444322,
- Altuvoc (efanezoktokog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444346,
- Altuvoc (efanezoktokog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444353,
- Altuvoc (efanezoktokog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444360,
- Altuvoc (efanezoktokog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444377.

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

Altuvoc (efanezoktokog alfa)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Wnioskodawca:

Swedish Orphan Biovitrum sp. z o. o.
ul. Sienna 82
00-815 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.06.2025 r., znaki PLR.4500.852.2025.15.WMO / PLR.4500.853.2025.13.WMO / PLR.4500.854.2025.13.WMO / PLR.4500.855.2025.13.WMO / PLR.4500.856.2025.13.WMO / PLR.4500.857.2025.13.WMO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.06.2025 r., znak OT.423.1.40.2025.2.AIK (dostarczenie do wnioskodawcy 26.06.2025 r.). Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 02.07.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Efanezoktokog alfa (produkt leczniczy Altuvoc) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A. Analiza problemu decyzyjnego. Centrum HTA, Kraków, marzec 2025;
- Efanezoktokog alfa (produkt leczniczy Altuvoc) w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A. Analiza kliniczna. Centrum HTA, Kraków, styczeń-marzec 2025;
- Altuvoc (efanezoktokog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna. Centrum HTA, Kraków, marzec 2025;
- Altuvoc (efanezoktokog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA, Kraków, marzec 2025;
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (Centrum HTA, Kraków, lipiec 2025), przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.40.2025.2.AIK z dnia 26.06.2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	- Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444261, - Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444322, - Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444346, - Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444353, - Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444360, - Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4000 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku, GTIN: 07350031444377. Przyp. analityka: W ramach ChPL Altuvoc dostępna jest też prezentacja leku w formie proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 750 j.m., 1 amp.-strzyk. 3 ml rozpuszczalnika + fiol. proszku. Nie jest ona przedmiotem wniosku.																										
Kod ATC	B02BD02																										
Substancja czynna	efanezoktokog alfa																										
Droga podania	dożylnie (i.v.; całą dawkę należy wstrzykiwać przez 1 do 10 min., w zależności od stanu komfortu pacjenta)																										
Dawkowanie	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) <u>Leczenie na żądanie</u> Dawkowanie Altuvoc w leczeniu na żądanie, w celu kontrolowania epizodów krwawienia i w leczeniu okołoperacyjnym przedstawiono w tabeli poniżej. <table><tr><th>Nasilenie krwotoku / rodzaj zabiegu chirurgicznego</th><th>Zalecana dawka</th><th>Dodatkowe informacje</th></tr><tr><td colspan="3">Krwawienie</td></tr><tr><td>wczesny wylew krwi do stawów, krwawienie do mięśni lub jamy ustnej</td><td>pojedyncza 50 j.m./kg</td><td>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.</td></tr><tr><td>bardziej nasilony wylew krwi do stawów; krwawienie do mięśni lub krwiak</td><td>pojedyncza 50 j.m./kg</td><td>Można rozważyć podawanie dodatkowych dawek 30 lub 50 j.m./kg co 2 do 3 dni do czasu ustąpienia krwawienia.</td></tr><tr><td>krwawienia zagrażające życiu</td><td>pojedyncza 50 j.m./kg</td><td>Można podawać dodatkowe dawki 30 lub 50 j.m./kg co 2 do 3 dni do czasu ustąpienia zagrożenia.</td></tr><tr><td colspan="3">Zabiegi chirurgiczne</td></tr><tr><td>niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie</td><td>pojedyncza 50 j.m./kg</td><td>Można rozważyć podanie dodatkowej dawki 30 lub 50 j.m./kg po upływie 2 do 3 dni.</td></tr><tr><td>poważne zabiegi chirurgiczne</td><td>pojedyncza 50 j.m./kg</td><td>W razie konieczności klinicznej można podawać dodatkowe dawki 30 lub 50 j.m./kg co 2 do 3 dni aż do odpowiedniego zagojenia rany.</td></tr></table> <u>Profilaktyka</u> Zalecane dawkowanie produktu Altuvoc w celu rutynowej profilaktyki u dorosłych i dzieci to 50 j.m./kg podawane raz na tydzień			Nasilenie krwotoku / rodzaj zabiegu chirurgicznego	Zalecana dawka	Dodatkowe informacje	Krwawienie			wczesny wylew krwi do stawów, krwawienie do mięśni lub jamy ustnej	pojedyncza 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 lub krwiak	pojedyncza 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 50 j.m./kg	Można podawać dodatkowe dawki 30 lub 50 j.m./kg co 2 do 3 dni do czasu ustąpienia zagrożenia.	Zabiegi chirurgiczne			niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	pojedyncza 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 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.
Nasilenie krwotoku / rodzaj zabiegu chirurgicznego	Zalecana dawka	Dodatkowe informacje																									
Krwawienie																											
wczesny wylew krwi do stawów, krwawienie do mięśni lub jamy ustnej	pojedyncza 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 lub krwiak	pojedyncza 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 50 j.m./kg	Można podawać dodatkowe dawki 30 lub 50 j.m./kg co 2 do 3 dni do czasu ustąpienia zagrożenia.																									
Zabiegi chirurgiczne																											
niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	pojedyncza 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 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.																									

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Efanezoktokog alfa to rekombinowany, długodziałający czynnik VIII, przeznaczony do substytucyjnego leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią 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. 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 Altuvect (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.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień (...) 1.5. Zapewnienie efanezoktokogu alfa dla dzieci od 1. dnia życia, <u>z ciężką postacią hemofilii A</u>, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego, spełniających jedno z poniższych kryteriów: 1) będących w wieku niższym lub równym 7 lat z możliwością kontynuacji leczenia na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego; 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. 2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień (...) 2.4. Zapewnienie efanezoktokogu alfa dla dzieci od 1. dnia życia, <u>z ciężką postacią hemofilii A</u>, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego, spełniających jedno z poniższych kryteriów: 1) będących w wieku niższym lub równym 7 lat z możliwością kontynuacji leczenia na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego; 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.
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.

Źródło: ChPL Altuvect; projekt programu lekowego MZ

3.1.1.2. **Status rejestracyjny wnioskowanej technologii**

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy Altuvoc można stosować we wszystkich grupach wiekowych.
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs). Lek oznaczony „▼” w ulotce informacyjnej produktu, tj. objęty dodatkowym monitorowaniem przez EMA. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny.

Źródło: ChPL Altuvoc, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/altuvoc>, dostęp 05.07.2025 r.

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Produkt leczniczy Altuvoc (efanezoktokog alfa) stanowił jedną z technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny Agencji w związku z utworzeniem wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w 2025 r. Ostatecznie nie znalazł się w ww. wykazie.

Źródło: BIP AOTMIT Wykaz TLI 2025

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.15
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. **Ocena analityków Agencji**

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Brak uwag do zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Hemofilia A to genetyczna choroba krwi, wynikająca z mutacji genu F8, czego skutkiem jest niedobór lub brak czynnika VIII (FVIII). Choroba objawia się predyspozycją do krwawień samoistnych i pourazowych.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1 na 12 300 mieszkańców (80-85% wszystkich chorych ma rozpoznanie hemofilii A). Szacuje się, że częstość występowania hemofilii A wynosi około 1 na 10 000 urodzeń płci męskiej.

Klasyfikuje się trzy główne postaci choroby:

- ciężka: < 1 % FVIII – ryzyko samoistnych krwawień do stawów i mięśni, czasem krwotoków wewnątrzczaszkowych;
- umiarkowana: 1-5 % – krwawienia pourazowe;
- łagodna: 5-40 % – głównie po urazach.

Rokowanie poprawiło się dzięki profilaktyce i terapii substytucyjnej jak redukcja krwawień i zapobieganie artropatii.

Etiologia i objawy

Przyczyną jest dziedziczna mutacja genu X-związanego F8, co wyjaśnia częstsze występowanie tej choroby u chłopców. Wśród głównych objawów wymienia się: samoistne, często bolesne krwawienia do stawów (ok. 70-80 %), mięśni (ok. 10-20 %) oraz rzadziej do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) czy narządów. U niemowląt pierwsze, przedłużone krwawienia pojawiają się już po szczepieniach, później typowo krwawienia stawowe (po 1 roku życia).

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. roku życia. 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.

Wśród powikłań długoterminowych wymienia się: artropatię, przewlekły ból, zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi, guz rzekomy, pogorszenie jakości życia.

Leczenie i profilaktyka

Profilaktyka substytucyjna

Podstawą leczenia u dzieci z ciężką hemofilią A jest profilaktyka czynnikowa, polegająca na regularnym podawaniu FVIII – prowadzi do dużego spadku liczby krwawień, zmniejszenia hospitalizacji oraz poprawy funkcji stawów i jakości życia.

Leczenie na żądanie

Stosowane przy ostrych epizodach krwawień – dożylnie koncentraty FVIII, często z dodatkiem kwasu traneksamowego lub wsparciem fizjoterapeutycznym.

Monitorowanie terapeutyczne

Regularne oznaczenie FVIII, APTT oraz kontrola inhibitorów (monitoring w ciągu pierwszych 50 dawek, potem co 3–6 miesięcy).

Źródło: PTOHD 2022, raport Agencji WS.425.1.2024.22

3.3. **Liczebność populacji wnioskowanej**

3.3.1. **Liczebność populacji wg danych NFZ**

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D.66 (dziedziczny niedobór czynnika VIII) w ostatnich latach w Polsce utrzymywała się na zbliżonym poziomie, z niewielką tendencją wzrostową. W 2024 roku w populacji pediatrycznej wg danych NFZ było to 658 osób, natomiast w populacji dorosłych 1613 osoby. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D.66

Pacjenci z rozpoznaniem D.66 w podziale na wiek	2020	2021	2022	2023	2024	I-III 2025
<18 lat	609	610	669	658	658	499
≥18 lat	1400	1446	1461	1528	1613	946

Zgodnie z danymi NFZ w 2024 roku w ramach programu lekowego B.15 stosowano emicizumab i rekombinowane koncentraty czynnika VIII (odpowiednio: 36 i 332 pacjentów). W ramach programu w omawianym wskazaniu dostępne są także koncentraty czynnika VIII osoczopochodne (ludzkie), jednak od 2021 nie są stosowane u żadnego pacjenta. Emicizumab (refundowany od 1 lipca 2024 r.) przyjmowało 36 pacjentów w 2024 roku, natomiast w I kwartale br. 46 pacjentów.

Tabela 5. Liczba pacjentów oraz koszty poniesione na refundację w programie lekowym B.15 w latach 2023 i 2024 oraz I kwartale 2025 w podziale na substancje czynne

Rok	Substancja czynna	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Koszty [zł]
2023	rekombinowane koncentraty czynnika VIII	343	7277	18 028 037
2024	emicizumab	36	101	3 977 966
	rekombinowane koncentraty czynnika VIII	332	8 065	31 984 202
I-III 2025	emicizumab	46	164	2 300 549
	rekombinowane koncentraty czynnika VIII	279	2 008	4 976 445

3.3.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz przedstawiciela jednej organizacji pacjenckiej – Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię. Otrzymano cztery odpowiedzi – od konsultantów wojewódzkich w dz. onkologii i hematologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Walentyny Balwierz, dr n. med. Małgorzaty Mitury-Lesiuk i prof. dr. hab. n. med. Pawła Łaguny oraz Bogdana Gajewskiego, prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię. Informacje dot. epidemiologii hemofilii A przedstawili konsultanci wojewódzcy.

Informacje przekazane przez konsultantów wojewódzkich różnią się, dotyczą jednak tego samego rzędu wielkości. Ankietowani eksperci wskazują równocześnie zbliżony odsetek pacjentów, u których stosowano by wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji: 90-100% populacji pediatrycznej.

Tabela 6. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana w wyniku refundacji	Źródło informacji
prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz	300 dzieci	10-15	90%	baza SMPT

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana w wyniku refundacji	Źródło informacji
KW w dz. onkologii i hematologii dziecięcej (woj. małopolskie)				
dr n. med. Małgorzata Mitura-Lesiuk KW w dz. onkologii i hematologii dziecięcej (woj. lubelskie)	kilkaset dzieci	kilkanaście/kilkadziesiąt chorych	100% pacjentów pediatrycznych	szacunki własne
prof. dr. hab. n. med. Paweł Łaguna KW w dz. onkologii i hematologii dziecięcej (woj. mazowieckie)	300 dzieci	10-15 chorych	90%	SMPT

KW, Konsultant Wojewódzki/a; SMPT, System Monitorowania Programów Terapeutycznych

3.4. **Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**

3.4.1. **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD): <https://ptohd.pl/artykuly/standardy/>;
- World Federation of Hemophilia (WFH): <https://guidelines.wfh.org/>;
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): <https://www.isth.org/page/GuidanceDocuments>;
- British Society for Haematology (BSH): <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines>;
- National Bleeding Disorders Foundation (NBDF's) Medical and Scientific Advisory Council (MASAC): <https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents>;
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.07.2025 r.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano pięć aktualnych opracowań wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki i leczenia hemofilii A w populacji pediatrycznej, tj. wytyczne polskie PTOHD 2022, wytyczne międzynarodowe – WFH 2020 i ISTH 2024 oraz rekomendacje BSH 2020 (Wielka Brytania) i MASAC 2022/2024 (USA).

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na konieczność prowadzenia długoterminowej, spersonalizowanej profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A w każdym wieku oraz na przewagę profilaktyki nad epizodycznym leczeniem krwawień. Analizowane dokumenty zalecają rozpoczęcie stosowania profilaktyki u dzieci przed trzecim rokiem życia, najlepiej przed wystąpieniem pierwszego krwawienia do stawów. Rekomendowanym postępowaniem jest stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia, przede wszystkim rekombinowanego FVIII, a w niektórych okolicznościach także koncentratów osoczo pochodnych. Alternatywą jest stosowanie emicizumabu. Wytyczne zwracają uwagę na kluczową rolę profilaktyki w zachowaniu zdrowia, w tym funkcji stawów oraz unikaniu powikłań krwawień, również zagrażających życiu.

Należy podkreślić, że odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Altuvoc, w związku z czym nie uwzględniały efanezoktokogu alfa jako rekomendowanego leczenia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOHD 2022 (Polska)	<u>Wytyczne praktyki klinicznej dot. postępowania u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B</u> Obecnie wg zaleceń zarówno polskich (ale i zagranicznych) podstawową metodą postępowania w hemofilii jest kompleksowa opieka obejmująca wielodyscyplinarne działania zapewniające rozpoznanie i leczenie samej choroby oraz jej powikłań. <i>Podstawy opieki nad dziećmi z wrodzonymi osoczwymi skazami krwotocznymi</i> Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią A 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. <i>Postępowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii A</i> 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 NFZ „Profilaktyka krwawień

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	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. <i>Zasady dawkowania czynników osoczkowych u dzieci chorych na hemofilię A</i> 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. <i>Profilaktyka za pomocą czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania</i> W profilaktyce z zastosowaniem SHL (ang. standard half-life) trzeba pamiętać, że najmłodszy chory 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 (HRQoL). Odpowiedzią na te niedogodności było wytworzenie koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania (ang. extended plasma half-life products – EHL). Jest to grupa preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia (ang. recombinant clotting factor – rCF), 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 <i>trough level</i>, stanowi bardzo dobry wybór, choć jak dotychczas niedostępny dla polskich dzieci. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano Data wydania zaleceń: I kwartał 2022 roku
WFH 2020 (globalne)	<u>Wytyczne dotyczące postępowania wobec hemofilii</u> Wytyczne dot. profilaktyki hemofilii Wszystkie twierdzenia określone jako zalecenia zostały oparte na konsensusie. - WFH silnie zaleca, aby pacjenci z hemofilią A lub B oraz z hemofilią o ciężkim fenotypie (należy zaznaczyć, że do tej grupy mogą należeć także pacjenci z hemofilią umiarkowaną o ciężkim fenotypie) otrzymywali profilaktykę wystarczającą do stałego zapobiegania krwawieniom; profilaktyka ta powinna być jednak zindywidualizowana po wzięciu pod uwagę typu krwawień występujących u pacjenta, stanu stawów, osobniczej farmakokinetyki oraz opinii i preferencji pacjenta. - WFH zaleca, aby pacjentom pediatrycznym z ciężką hemofilią A lub B zapewnić wczesne rozpoczęcie profilaktyki z wykorzystaniem koncentratów czynników krzepnięcia (FVIII/FIX o standardowym lub wydłużonym czasie półtrwania) albo innych czynników hemostatycznych – przed wystąpieniem objawów choroby stawów, najlepiej przed 3 rokiem życia, aby zapobiec samoistnym i przełomowym krwawieniom obejmującym krwawienia do stawów, które mogą prowadzić do ich uszkodzenia. - WFH zaleca pacjentom z ciężkim fenotypem hemofilii A lub B, szczególnie dzieciom, regularną, długoterminową profilaktykę jako standard opieki zapobiegającej krwawieniom do stawów oraz innym samoistnym i przełomowym krwawieniom, pozwalającej na utrzymanie zdrowia układu mięśniowo-szkieletowego i na podniesienie jakości życia. Jeśli nie można zastosować profilaktyki, terapia epizodyczna jest zasadniczym sposobem leczenia ostrych krwawień, jednak nie jest ona w stanie zapobiec długotrwałemu uszkodzeniu stawów. - Pacjentom z ciężkim fenotypem hemofilii A lub B zaleca się profilaktykę z wykorzystaniem koncentratów czynników krzepnięcia (zarówno o standardowym, jak i wydłużonym czasie półtrwania), w dawce i o interwałach podawania (zależnych od właściwości farmakokinetycznych koncentratu czynnika krzepnięcia) pozwalających na stałe utrzymanie poziomu czynnika pozwalającego na zapobieganie krwawieniom do stawów, samoistnym i przełomowym – w zależności od potrzeb, stylu życia pacjenta oraz zachowanych funkcji układu mięśniowo-szkieletowego. - WFH zaleca pacjentom przestrzegającym zlecony schemat profilaktyki, lecz mimo to doświadczających przełomowe krwawienia, eskalację profilaktyki z pomiarem poziomów spoczynkowych właściwych parametrów i, jeśli to konieczne, interwencją ortopedyczną. - WFH zaleca pacjentom z ciężkim fenotypem hemofilii A lub B używanie w ramach profilaktyki koncentratów EHL FVIII lub FIX w dawkach i o interwałach podawania wystarczających do zapobiegania krwawieniom do stawów, krwawieniom samoistnym i przełomowym oraz do zachowania funkcji stawów. - W grupie pacjentów z hemofilią A o ciężkim fenotypie, bez inhibitorów, profilaktyka z użyciem emicizumabu zapobiega krwawieniom do stawów oraz samoistnym i przełomowym krwawieniom. - WFH zaleca pacjentom z umiarkowaną/ciężką hemofilią A lub B, szczególnie tym, u których wystąpiło krwawienie zagrażające życiu (np. wewnątrzczaszkowe) profilaktykę z zastosowaniem koncentratów FVIII lub FIX lub terapię beczynnikową (np. emicizumab w hemofilii A) w celu zapobiegania nawracającym krwawieniom zagrażającym życiu. Jest to istotne szczególnie w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po takim krwawieniu z uwagi na najwyższe w tym okresie ryzyko ponownego wystąpienia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	WFH zaleca pacjentom chorym na hemofilię o utrudnionym dostępie żylnym, zakłócającym regularne podawanie infuzji koncentratów czynników krzepnięcia, założenie portu CVAD. Inną aktualnie dostępną opcją jest wykorzystanie emicizumabu, przy czym w przyszłości mogą być dostępne inne nieczynnikiowe terapie z podaniem podskórnym. Poziom dowódów naukowych i siła rekomendacji: z uwagi na ograniczoną dostępność oraz jakość dowodów dotyczących postępowania wobec hemofilii wynikające z rzadkości tej choroby i niewystarczające do przeprowadzenia metaanalizy, WFH odstąpiła od oceniania siły zaleceń. Opublikowane rekomendacje oparto na konsensusie panelu ekspertów WFH. Data wydania zaleceń: 4 sierpnia 2020 roku.
ISTH 2024 (globalne)	<u>Wytuczne praktyki klinicznej leczenia wrodzonej hemofilii A i B oparte na wytycznych GRADE</u> - ISTH zaleca pacjentom z umiarkowaną i ciężką hemofilią A bez inhibitorów stosowanie profilaktyki zamiast epizodycznego leczenia krwawień (zdecydowane zalecenie, oparte na dowodach o umiarkowanej pewności ⊕⊕⊕○). - ISTH sugeruje profilaktykę emicizumabem lub profilaktykę koncentratami czynnika VIII u pacjentów z umiarkowaną i ciężką hemofilią A bez inhibitorów (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). - ISTH sugeruje pacjentom z umiarkowaną i ciężką hemofilią A bez inhibitorów profilaktykę przy użyciu koncentratów rekombinowanego czynnika VIII o standardowym lub wydłużonym czasie półtrwania (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). - ISTH sugeruje profilaktykę koncentratami FVIII w małych dawkach zamiast doraźnego leczenia zdarzeń krwotocznych w warunkach ograniczonej dostępności, w których zastosowanie standardowego dawkowania profilaktyki jest niemożliwe (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). - ISTH sugeruje w przypadku nieleczonych wcześniej pacjentów z ciężką hemofilią A, u których ma zostać wdrożona profilaktyka koncentratami FVIII osoczopochodnymi lub rekombinowanymi o standardowym czasie półtrwania wykorzystanie początkowo osoczopochodnego FVIII (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). - ISTH sugeruje ciągłą lub bolusową infuzję koncentratów FVIII pochodzących z osocza lub rekombinowanych koncentratów o standardowym okresie półtrwania pacjentom z umiarkowaną i ciężką hemofilią A poddawanych inwazyjnej procedurze chirurgicznej (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). - ISTH sugeruje profilaktykę zamiast doraźnego leczenia zdarzeń krwotocznych u osób z ciężką hemofilią A z inhibitorami (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o niskiej pewności ⊕⊕○○). - ISTH zaleca profilaktykę emicizumabem zamiast czynnikami krzepnięcia omijającymi inhibitor u osób z ciężką hemofilią A (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). - ISTH sugeruje rozpoczynanie indukcji tolerancji immunologicznej z użyciem niskich lub wysokich dawek koncentratów FVIII u pacjentów z ciężką hemofilią A z silnie odpowiadającymi inhibitorami (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). - ISTH sugeruje, aby pacjenci z ciężką hemofilią A z inhibitorami, poddawani inwazyjnym procedurom wymagającym leczenia czynnikami krzepnięcia omijającymi inhibitory, otrzymali aktywowany, rekombinowany FVII (FVIIa; eptakog alfa) lub koncentrat aktywowanego kompleksu protrombinowego (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). - ISTH sugeruje, aby pacjentom z ciężką hemofilią A z inhibitorami, u których występuje krwawienie do stawu, podać rekombinowany FVIIa (eptakog alfa) w 3 dawkach po 90 µg/kg w trzygodzinnych interwałach lub w jednej dawce 270 µg/kg (zalecenie warunkowe, oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności ⊕○○○). Pewność dowodów naukowych: ⊕○○○ - dowody o bardzo niskiej pewności ⊕⊕○○ - dowody o niskiej pewności ⊕⊕⊕○ - dowody o umiarkowanej pewności ⊕⊕⊕⊕ - dowody o wysokiej pewności Data wydania zaleceń: 31 maja 2024 roku
BSH 2020 (Wielka Brytania)	<u>Zalecenia dot. stosowania profilaktycznej terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia u dzieci i dorosłych z hemofilią A i B</u> - Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią A lub B powinny otrzymać profilaktykę pierwotną (1A). - Profilaktykę pierwotną należy rozważyć u wszystkich dzieci z wyjściowym stężeniem czynnika krzepnięcia 1-3 j.m./dl. (2C). - Profilaktykę należy zaproponować każdemu choremu, u którego wystąpiło jedno lub więcej samoistnych krwawień do stawu (2C)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Profilaktykę należy zaproponować każdemu choremu, u którego stwierdzono uszkodzenie stawów w wyniku wylewów krwi do stawów i u którego trwają wylewy (1B). - 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, które występuje zbieżnie z opanowaniem przez dziecko umiejętności chodzenia - w wieku około 12 miesięcy; profilaktykę należy rozpocząć koniecznie przed ukończeniem 24 miesięcy (2C). - Po początkowym leczeniu samoistnego krwotoku śródczaszkowego należy rozpocząć profilaktykę i kontynuować ją w dalekim horyzoncie czasowym (1C). - Produkty lecznicze zawierające rekombinowane czynniki FVIII i FIX o przedłużonym czasie półtrwania powinny być stosowane zgodnie z wytycznymi UKHCDO i wyłącznie wówczas, gdy ich stosowanie pozwala na osiągnięcie wyraźnej korzyści klinicznej w porównaniu do produktów o standardowym okresie półtrwania (1C). - Emicizumab może być zaproponowany pacjentom z ciężką hemofilią A bez inhibitora w wieku poniżej 2 lat jako alternatywa do profilaktyki FVIII. - Z uwagi na ograniczoną ilość danych dotyczących leczenia dzieci poniżej 2 lat zalecana jest ostrożność w stosowaniu emicizumabu w tej grupie wiekowej pacjentów z ciężką hemofilią A, zarówno z, jak i bez inhibitora. - Profilaktyka rozpoczęta w zmniejszonej częstotliwości powinna zostać jak najszybciej eskalowana do pełnej profilaktyki; natomiast w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek przełomowego krwawienia do stawu (1C). - Celem profilaktyki powinno być uniknięcie wszystkich krwawień, szczególnie u małych dzieci (2C). Siła rekomendacji: 1 – silna rekomendacja, istotna przewaga interwencji dostępne dowody wysokiej jakości 2 – słaba rekomendacja, niemożność wykazania przewagi interwencji z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych lub ich niskiej jakości Jakość dowodów naukowych: A – wysoka, rzeczywisty efekt podobny do efektu szacowanego B – umiarkowana, rzeczywisty efekt prawdopodobnie zbliżony do szacowanego C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego Data wydania zaleceń: 2 maja 2020 roku
MASAC 2022/2024 (USA)	<u>Zalecenia dot. profilaktyki w hemofilii A i B z lub bez inhibitorów (Dokument 267)</u> - Profilaktyka powinna być rozpoczęta wcześniej, najlepiej przed 3 rokiem życia i przed wystąpieniem drugiego krwawienia do stawów; można rozważyć wdrożenie profilaktyki w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego. - Profilaktyka powinna być zindywidualizowana pod względem dawki i częstotliwości podawania oraz wystarczająca do stałego unikania krwawień. - Profilaktyka obejmuje stosowanie osoczipochodnych lub rekombinowanych (SHL, EHL) czynników krzepnięcia oraz zastępczej terapii nieczynnikiem. W przypadku hemofilii A dostępnymi opcjami są koncentraty FVIII i emicizumab. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano. Data wydania zaleceń: 11 marca 2022 <u>Zalecenia dot. stosowania emicizumabu u osób z hemofilią A z i bez inhibitorów (Dokument 268)</u> - Emicizumab jest dopuszczony do stosowania u osób z hemofilią A w każdym wieku. - Pacjenci z hemofilią A z inhibitorem doświadczający samoistnych lub urazowych epizodów krwawień, leczeni profilaktycznie lub epizodycznie czynnikami omijającymi, mogą odnieść istotną korzyść z przyjmowania emicizumabu, który powinien być uznawany za pierwszoliniową opcję leczenia. - Należy rozważyć podanie emicizumabu niemowlętom w dowolnym momencie od porodu, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego przed otrzymaniem profilaktyki FVIII. Na czas wydania zaleceń schematy profilaktyki z wykorzystaniem zarówno FVIII, jak i emicizumabu powinny być traktowane jako opcje pierwotnej i wtórnej profilaktyki. Należy zaznaczyć, że obecnie ilość danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących niemowląt poniżej 6 miesiąca życia jest ograniczona. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano. Data wydania zaleceń: 27 kwietnia 2022 <u>Zalecenia dot. stosowania produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia hemofilii i wybranych chorób układu krzepnięcia (Dokument 290)</u> <u>Leczenie hemofilii A</u> - Dostępne opcje terapeutyczne obejmują koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII, koncentraty osoczipochodnego czynnika VIII, bispecyficzne przeciwciała (emicizumab), desmopresynę (w przypadku łagodnej hemofilii). FDA zaaprobowала także użycie terapii genowej (waloktokogen roksaparoweku).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Zalecanym z wyboru leczeniem hemofilii A jest podawanie produktów zawierających rekombinowany FVIII. • Krioprecypitaty nie są zalecane w leczeniu hemofilii A. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano. Data wydania zaleceń: 2 października 2024

BSH, British Society for Haematology; EHL, wydłużony czas półtrwania (ang. extended half-life); FDA, Food and Drug Administration; FIX, czynnik krzepnięcia IX; FVIII, czynnik krzepnięcia VIII; HRQoL, jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life); ISTH, International Society for Thrombosis and Haemostasis; j.m., jednostki międzynarodowe; MASAC, National Bleeding Disorders Foundation’s Medical and Scientific Council; NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia; PTOHD, Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej; SHL, standardowy czas półtrwania (ang. standard half-life); UKHCDO, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors’ Organisation; WFH, World Federation of Hemophilia

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz przedstawiciela jednej organizacji pacjenckiej – Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię. Otrzymano cztery odpowiedzi – od konsultantów wojewódzkich w dz. onkologii i hematologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Walentyny Balwierz, dr n. med. Małgorzaty Mitury-Lesiuk i prof. dr. hab. n. med. Pawła Łaguny oraz odpowiedź od Bogdana Gajewskiego, prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię.

Ekspersi wskazują, że wśród obecnie refundowanych produktów stosowanych w profilaktyce krwawień u dzieci znajdują się koncentraty czynnika VIII krzepnięcia (podawane 90% i więcej pacjentów) oraz emicizumab (wykorzystywany u 2-10% pacjentów). Najbardziej na refundacji efanezoktokogu alfa mogą skorzystać chore na hemofilię dzieci wymagające prowadzenia stałej profilaktyki umożliwiającej podejmowanie normalnych aktywności oraz zachowanie zdrowia stawów. Szczególne korzyści może odnieść grupa pacjentów, u których krwawienia występują pomimo prowadzenia profilaktyki. Ekspersi podają, że istotnym problemem dotyczącym obecnie stosowanych środków jest ich częste podawanie dożylnie, uciążliwe i bolesne szczególnie dla najmłodszych dzieci. Prof. Balwierz oraz prof. Łaguna podkreślają, że grupą, w której stosowanie ocenianej technologii może przynieść największe korzyści, są pacjenci, u których pomimo stosowania profilaktyki czynnikiem VIII nadal występują krwawienia. Ankietowani eksperci nie wskazują istotnych problemów mogących wiązać się z objęciem refundacją efanezoktokogu alfa.

Tabela 8. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz KW w dz. onkologii i hematologii dziecięcej (woj. małopolskie)	Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje jako technologię najtańszą we wnioskowanej populacji czynnik VIII krzepnięcia, zaznaczając, że obecnie stosuje się go u 90% pacjentów. Według danych ekspert 10% pacjentów otrzymuje emicizumab. Ekspert zaznacza, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie skutkować przejściem 100% pacjentów dotychczas otrzymujących profilaktykę. Wśród problemów związanych z aktualnie dostępnym leczeniem ekspert wymienia konieczność częstego dożylnego stosowanych preparatów. Sytuację pacjentów mogłoby poprawić zapewnienie preparatu pozwalającego na dłuższy czas zabezpieczenia przed krwawieniami przy istotnym zmniejszeniu częstości podawania czynnika VIII. Populacją, która może najbardziej skorzystać z wnioskowanej terapii jest populacja pacjentów z hemofilią A, u których obecnie stosowany jest profilaktycznie czynnik VIII i u których występują krwawienia. Istotnym punktem końcowym w badaniach wg ekspert jest zmniejszenie liczby wylewów do stawów w ciągu roku (ABR). Minimalna istotna klinicznie różnica (MCID) w zakresie ww. punktu końcowego to skuteczniejsze zapobieganie krwawieniom oraz poprawa jakości życia. Ekspert stwierdza, że objęcie refundacją ocenianej technologii nie będzie się wiązało z ryzykiem nadużyć lub niewłaściwego stosowania. Zwraca jednak uwagę, że na pozytywna decyzja refundacyjna nie wiązałaby się z odniesieniem korzyści wśród pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII.
dr n. med. Małgorzata Mitura-Lesiuk KW w dz. onkologii i hematologii dziecięcej (woj. lubelskie)	Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje jako technologię najskuteczniejszą we wnioskowanej populacji emicizumab. Technologia ta w opinii ekspert stosowana jest aktualnie u 2% pacjentów z hemofilią, szczególnie wśród najmłodszych dzieci, u których dostęp dożylny jest bardzo utrudniony. Wśród problemów związanych z aktualnie dostępnym leczeniem ekspert wymienia konieczność zapewnienia dostępu żylnego celem podawania koncentratu czynnika VII i VIII, częstość podawania preparatu oraz ograniczone wskazania do stosowania emicizumabu. Sytuację pacjentów mogłoby poprawić możliwość zastosowania czynnika VIII o przedłużonym działaniu u każdego chorego z ciężką postacią hemofilii oraz u chorych z postacią umiarkowaną, a nawet łagodną z krwotocznym fenotypem. Populacją, która może najbardziej skorzystać z wnioskowanej terapii jest populacja pediatryczna z chorych na hemofilię A, u których profilaktyka będzie stosowana dożywotnio i u których konieczne jest umożliwienie podejmowania aktywności na poziomie funkcjonowania dzieci zdrowych. Ekspert szacuje, że w przypadku wydania decyzji o refundacji wnioskowana technologia byłaby stosowana u 100% pacjentów populacji pediatrycznej. Istotnymi punktami końcowymi w badaniach wg ekspert są krwawienia do mięśni, stawów i centralnego układu nerwowego. Minimalna istotna klinicznie różnica (MCID) w zakresie ww. punktów końcowych to utrzymujące

	się stężenie czynnika VIII w surowicy pozwalające na lepsze zabezpieczenie przed krwawieniami i wylewami. Ekspert stwierdza, że objęcie refundacją ocenianej technologii nie będzie się wiązało z ryzykiem nadużyć lub niewłaściwego stosowania, a także, że nie ma subpopulacji pacjentów, która nie odniosłaby z takiej decyzji korzyści.
prof. dr. hab. n. med. Paweł Łaguna KW w dz. onkologii i hematologii dziecięcej (woj. mazowieckie)	Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje jako technologię najtańszą we wnioskowanej populacji czynnik VIII krzepnięcia, zaznaczając, że obecnie stosuje się go u 90% pacjentów. Według danych eksperta 10% pacjentów otrzymuje emicizumab. Ekspert zaznacza, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie skutkować przejęciem 100% pacjentów dotychczas otrzymujących profilaktykę. Wśród problemów związanych z aktualnie dostępnym leczeniem ekspert wymienia konieczność częstego dożylnego stosowanych preparatów. Sytuację pacjentów mogłoby poprawić zapewnienie dłuższego okresu zabezpieczenia przed krwawieniem przy znacznym zmniejszeniu częstości podania czynnika VII.I Populacją, która może najbardziej skorzystać z wnioskowanej terapii jest populacja pediatryczna z chorych na hemofilię A, u pomimo stosowania profilaktyki z zastosowaniem czynnika VIII występują krwawienia. Istotnym punktem końcowym w badaniach wg eksperta jest ograniczenie wylewów do stawów. Minimalna istotna klinicznie różnica (MCID) w zakresie ww. punktu końcowego to wydłużenie czasu zapobiegania krwawieniom. Ekspert stwierdza, że objęcie refundacją ocenianej technologii nie będzie się wiązało z ryzykiem nadużyć lub niewłaściwego stosowania. Zwraca jednak uwagę, że na pozytywna decyzja refundacyjna nie wiązałaby się z odniesieniem korzyści wśród pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII.
Bogdan Gajewski Prezes Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię	Ekspert wskazuje na kluczową z perspektywy pacjenta dostępność preparatów pozwalających na prowadzenie skutecznej profilaktyki, pozwalającej na prowadzenie aktywnego trybu życia i zachowanie sprawności układu ruchu oraz zmniejszającej ryzyko wystąpienia zagrażających życiu krwawień wewnętrznych. Wśród problemów związanych z aktualnie dostępnym leczeniem ekspert wyróżnia konieczność częstego, dożylnego podawania preparatów czynnika VIII, uciążliwość szczególnie dla dzieci oraz osób ze słabym dostępem żylnym. Ponadto zwraca uwagę na utrzymujące się u części pacjentów – pomimo stosowania profilaktyki – krwawienia, wynikające z niedostatecznie długiego okresu utrzymywania się wymaganego stężenia czynnika VIII w osoczu lub jego obniżonej aktywności. Ekspert podaje, że stosowanie wnioskowanej technologii może wiązać się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia inhibitorów czynnika VIII.

ABR, roczny wskaźnik krwawień (ang. annualized bleeding rate); KW, konsultant wojewódzka/i; MCID, minimalna istotna klinicznie różnica

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 są:

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

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator (-y)	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
- rekombinowane koncentraty czynnika VIII – oktokog alfa - emicizumab	Jako komparatory dla efanezoktokogu alfa, stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, rozważono wszystkie substancje czynne wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej i refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.15. Niemniej spośród refundowanych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla efanezoktokogu alfa wykluczono koncentraty czynnika VIII osoczopochodne (ludzkie), ponieważ od 2021 roku w Polsce wszyscy chorzy zakwalifikowani do programu lekowego B.15 otrzymywali jedynie rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII. Co oznacza, że czynniki osoczowe nie są stosowane w praktyce we wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych w Polsce. Oktokog alfa jako jedyny wygrał przetarg, obowiązujący w momencie składania wniosku dla rozpatrywanej interwencji. Wybór refundowanego rekombinowanego czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania (SHL) został potwierdzony przez ankietowanego eksperta.	Wybór wymagający uzupełnienia o inne refundowane preparaty czynnika VIII

Komentarz analityczny

Zgodnie z aktualną treścią obwieszczenia MZ ws. wykazu refundowanych leków, wśród potencjalnych technologii alternatywnych we wnioskowanym wskazaniu znajdują się też inne preparaty czynnika VIII, jak np. efmoroktokog alfa, moroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol. Wnioskodawca pominął ww. refundowane rekombinowane czynniki VIII. 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 o wydłużonym okresie półtrwania (EHL).

W odpowiedzi na uwagi minimalne wnioskodawca podniósł, że w latach 2023-2024 w ramach przetargów centralnych kupowano jedynie oktokog alfa i aktualnie nierefundowany turoktokog alfa. Wnioskodawca podkreślił również, że aktualny przetarg obowiązuje do marca 2026 r., a jedyną ofertę złożył podmiot odpowiedzialny dla oktokogu alfa. Dodatkowo wnioskodawca wskazuje, że nie są dostępne rzeczywiste koszty innych rekombinowanych czynników VIII niż oktokog alfa. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, że należałoby przedstawić porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami, opatrując analizę ww. ograniczeniami.

Dane kliniczne dot. ww. preparatów zostały częściowo uzupełnione przez analityków Agencji na podstawie uwzględnionych już przez wnioskodawcę porównań pośrednich.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- pacjenci pediatryczni z ciężką hemofilią A, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.15 - w przypadku braku badań przeprowadzonych bezpośrednio w wnioskowanej populacji dopuszczano możliwość włączenia badań w populacji ogólnej, uwzględniającej pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A	- populacja pacjentów z innymi zaburzeniami krzepnięcia niż hemofilia A; - populacja pacjentów, co do których nie podano informacji o podłożu zaburzeń krzepnięcia; - tylko populacja dorosłych i/lub zdrowych ochotników;	-
Interwencja	efanezoktokog alfa (produkt leczniczy Altuvoc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), zgodnie z ChPL oraz proponowanym programem lekowym	schemat dawkowania niezgodny z zalecanym w ChPL / proponowanym programie lekowym	-
Komparator	- rekombinowane koncentraty czynnika VIII – oktoko alfa; - emicizumab;	nie określono	-
Punkty końcowe	- skuteczność kliniczna: - roczny wskaźnik krwawień (ang. annualized bleeding rate, ABR), - roczną częstość krwawień w zależności od rodzaju i lokalizacji, - śmiertelność z powodu krwawień, - ocena odpowiedzi na leczenie krwawienia przeprowadzona przez lekarza, - ocena aktywności czynnika VIII po podaniu leku, wystąpienie rozwoju inhibitora (przeciwciała neutralizującego przeciwko czynnikowi VIII), - odsetek przypadków krwawienia leczonych jednym zastrzykiem wnioskowanej interwencji, - konieczność hospitalizacji z powodu krwawienia, - konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego z powodu krwawienia, - ocena nasilenia bólu w specyficznych skalach, - ocena stawu docelowego zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH); - ocena funkcji/zmian chorobowych w stawach w badaniu MRI, USG lub z zastosowaniem Hemophilia Joint Health Score (HJHS);	jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- o 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); • profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, AEs); • dodatkowo – ocena farmakokinetyki		
Typ badań	• randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne) dedykowane wnioskowanej interwencji, • raporty HTA, przeglądy systematyczne, meta-analizy, analizy zbiorcze; • wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, • publikacje w językach: angielskim i polskim	• badania przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; • badania oceniające efektywność kosztową – opracowania farmakoekonomiczne i kosztowe; • badania przeprowadzone w warunkach in vitro; • opracowania przeglądowe niebędące: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa we wnioskowanym wskazaniu, dokonano przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane Library oraz medycznych serwisów internetowych – 10 marca 2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych, listy bibliograficzne odnalezionych opracowań oraz bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych i Centre for Reviews and Dissemination.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 8 lipca 2025 r. W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla efanezoktokogu alfa, do analizy klinicznej włączono przede wszystkim:

- dwa rejestracyjne, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badania kliniczne fazy III przeprowadzone w populacji wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A, tj.:
 - o XTEND-Kids (Malec 2024, Klamroth 2025, ab. konf. m.in.: Malec 2023, Peyvandi 2023, Simoneau 2023), do którego kwalifikowano dzieci do 12 r.ż. (n=74);
 - o XTEND-1 (Drygalski 2023, DiBenedetti 2024, Weyand 2025, Klamroth 2025, ab. konf. m.in.: Drygalski 2024, Wilson 2022, Wilson 2023, Susen 2023, Bhagunde 2023), do którego kwalifikowano pacjentów w wieku ≥12 lat (n=158, w tym 25 pacjentów w wieku 12-17 lat);
- przegląd systematyczny Alvarez Roman 2025 z porównaniem pośrednim efanezoktokogu alfa względem emicizumabu, w populacji pacjentów od 12 r.ż. z ciężką hemofilią A;
- przegląd systematyczny Klamroth 2024 z porównaniem pośrednim efanezoktokogu alfa względem czynników VIII (FVIII) o standardowym i przedłużonym okresie półtrwania (w tym oktokogu alfa);
- nieopublikowany przegląd systematyczny SOBI 2024 z porównaniem pośrednim efanezoktokogu alfa względem czynników VIII o standardowym i przedłużonym okresie półtrwania (w tym oktokogu alfa), w populacji pacjentów do 12 r.ż. z ciężką hemofilią A;

- dwa badania pierwotne o niższej wiarygodności dot. zastosowania efanezoktokogu alfa w terapii pacjentów z ciężką hemofilią A:
 - badanie I fazy, jednoramienne, otwarte, prospektywne **Lissitchkov 2023** dla porównania farmakokinetyki 3 preparatów FVIII: oktokogu alfa, rurioktokogu alfa i efanezoktokogu alfa, wśród dorosłych, wcześniej leczonych mężczyzn z ciężką hemofilią (z przyp. *analityka: populacja odmienna od wnioskowanego wskazania, jednak wnioskodawca załączył poglądowo dane badanie jako jedyne dostępne bezpośrednie porównanie farmakokinetyki efanezoktokogu alfa z oktokogiem alfa*);
 - opis pojedynczego przypadku 19-mies. pacjenta z ciężką hemofilią A – **Mistretta 2024** – dla oceny leczenia efanezoktokogiem alfa w ramach profilaktyki krwawień, po uprzednim leczeniu oktokogiem alfa i rurioktokogiem alfa pegol;
- analizę zbiorczą **Bhagunde 2022** dot. modelu farmakokinetyki populacyjnej dla efanezoktokogu alfa.

Nie odnaleziono rzetelnych badań w zakresie efektywności praktycznej realizowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka rejestracyjnych badań pierwotnych dot. wnioskowanej technologii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
XTEND-Kids (Malec 2024, Klamroth 2025, ab. konf. m.in.: Malec 2023, Peyvandi 2023, Simoneau 2023) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi i Sobi	Typ: otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne fazy III Liczba ośrodków: 40 ośrodków w 15 krajach Randomizacja: nd Zasłепienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: nd Interwencja: efanezoktokog alfa 50 j.m./kg masy ciała (m.c.) dożylnie (i.v.) raz w tygodniu w ramach profilaktyki i doraźnie w przypadku epizodu krwawienia oraz przed planowanymi operacjami (wg potrzeby^c) Komparator: nd Mediana follow-up: • czas trwania leczenia 52 tyg. Liczba pacjentów: N=74 • <6 r.ż.: n=38; • 6 do <12 r.ż.: n=36 Utrata pacjentów: n=2 (3%), tj.: • 1 dziecko < 6 r.ż. – wykrycie inhibitora FVIII w badaniu przesiewowym, wynik uzyskany po podaniu 3 dawek; • 1 dziecko < 6 r.ż. – skrajny lęk przed pobieraniem krwi (po 44 dawkach leku).	Kryteria włączenia, m.in.: • wiek <12 lat; • ciężka hemofilia typu A (< 1% aktywności czynnika VIII [FVIII] lub udokumentowanie genotypu warunkującego występowanie ciężkiej hemofilii A); • stosowanie wcześniejszego leczenia (rekombinowanego lub osoczopochodnego FVIII lub krioprecypitatu) przez ≥ 150 dni ekspozycji w przypadku pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat lub przez ≥ 50 dni ekspozycji u pacjentów w wieku < 6 lat. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, rozdz. 14.4. Kryteria wykluczenia, m.in.: • rozpoznane zaburzenia układu krzepnięcia inne niż hemofilia A; • nadwrażliwość lub anafilaksja na jakiegokolwiek produkt FVIII w wywiadzie, • pozytywny wynik testu na wykrycie inhibitora FVIII (≥0,6 BU/ml) lub pozytywny wynik testu w wywiadzie; • inne poważne stany chorobowe lub niezdolność do stosowania protokołu wg oceny badacza. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, rozdz. 14.4.	Pierwszorzędowe: • rozwój inhibitora FVIII^a (wytworzenie przeciwciał neutralizujących p/FVIII) Drugorzędowe: • roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)^b; • skuteczność leczenia krwawień: liczba iniekcji i dawka efanezoktokogu alfa niezbędne do opanowania epizodu krwawienia; odsetek epizodów krwawień wyleczonych po zastosowaniu jednej iniekcji leku; ocena odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych epizodów krwawienia; odsetek uczestników, którzy uzyskali aktywność FVIII na określonym poziomie w 7 dniu po podaniu leku; • roczny wskaźnik zużycia efanezoktokogu alfa; • schemat postępowania przedoperacyjnego; • występowanie zmian chorobowych w stawach; • ustąpienie krwawień do stawów docelowych; • farmakokinetyka; • profil bezpieczeństwa; • jakość życia.
XTEND-1 (Drygalski 2023, DiBenedetti 2024, Weyand 2025, Klamroth 2025, ab.	Typ: otwarte, wieloośrodkowe badanie eksperymentalne III fazy z ramionami równoległymi (profilaktyka [grupa A] / leczenie	Kryteria włączenia: • wiek ≥12 lat; • ciężka hemofilia typu A;	Pierwszorzędowe: • średnia wartość rocznego wskaźnika epizodów

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>konf. m.in.: Drygalski 2024, Wilson 2022, Wilson 2023, Susen 2023, Bhagunde 2023)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi i Sobi	na żądanie [grupa B] → profilaktyka) Liczba ośrodków: 48 ośrodków w 19 krajach Randomizacja: nd Zaślepienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: nd Interwencja: efanezoktokog alfa – 50 j.m./kg m.c. dożylnie raz na tydzień lub 30-50 j.m./kg m.c. doraźnie: <u>grupa A</u>, tj. pacjenci z ciężką hemofilią A (≥ 12 lat), którzy przed badaniem byli już na profilaktyce FVIII, zatem otrzymywali efanezoktokog alfa 50 j.m./kg m.c. 1x w tyg. przez 52 tyg. <u>grupa B</u>, tj. pacjenci, którzy przed badaniem byli leczeni na żądanie (czyli tylko podczas krwawień), z wysoką aktywnością krwawień: 50 j.m./kg m.c. w leczeniu na żądanie przez 26 tyg., a następnie 50 j.m./kg 1x w tyg. w leczeniu profilaktycznym przez kolejne 26 tyg.; Mediana follow-up: 52 tyg. leczenia; Liczba pacjentów: N=159, - grupa A, profilaktyka → profilaktyka, n=133 (w tym n=25 w grupie 12-17 lat) - grupa B, leczenie na żądanie → profilaktyka, n=26; Utrata pacjentów: n=10 (6%): - w grupie A – 9 pacjentów przerwało leczenie z powodu m.in. wycofania zgody (3), przyjmowanie niedozwolonego leczenia (3), AEs (1), naruszenia protokołu badania (1) i innej przyczyny (1); - w grupie B odnotowano 1 zgon już w fazie profilaktyki (rak trzustki z przerzutami – uznany wg badacza za niezwiązany z leczeniem).	- stosowanie wcześniejszego leczenia (rekombinowanego lub osoczopochodnego FVIII lub krioprecypitatu) przez ≥ 150 dni ekspozycji; <u>Grupa A:</u> - ciężka hemofilia A uprzednio poddawana leczeniu profilaktycznemu <u>Grupa B:</u> - ciężka hemofilia A uprzednio poddawana terapii z zastosowaniem czynnika VIII w schemacie na żądanie, w wywiadzie ≥ 6 epizodów krwawień w ostatnich 6 mies. poprzedzających badanie lub ≥ 12 epizodów krwawień w ostatnich 12 mies. poprzedzających badanie. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, rozdz. 14.4. Kryteria wykluczenia, m.in.: - nadwrażliwość lub anafilaksja na jakikolwiek produkt czynnika VIII w wywiadzie; - pozytywny wynik testu na wykrycie inhibitora czynnika VIII ($\geq 0,6$ BU/ml) lub pozytywny wynik testu w wywiadzie; - kliniczne przesłanki lub symptomy świadczące o obniżonej odpowiedzi na czynnik VIII. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, rozdz. 14.4.	krwawień (ABR) w grupie A. Drugorzędowe: - porównanie ABR z terapią przed badaniem; - skuteczność leczenia krwawień; - ocena bólu (PROMIS Pain), - występowanie zmian chorobowych w stawach wg skali Hemophilia Joint Health Score (HJHS); - farmakokinetyka; - profil bezpieczeństwa; - jakość życia.

a) Obecność tych inhibitorów oceniono wg metody Bethesda zmodyfikowanej przez Nijmegen i zwalidowanego testu na wykrycie przeciwciał przeciwciał specyficznych dla efanezoktokogu alfa, przeprowadzonego przez centralne laboratorium. Za punkt odjęcia przyjęty do potwierdzenia rozwoju inhibitora przyjęto wynik $\geq 0,6$ BU/ml potwierdzony kolejną pozytywną próbą uzyskaną po 2-4 tyg.

b) Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ang. annualized bleeding rate; ABR) podawany ogółem oraz w zależności od typu i lokalizacji. Epizody krwawienia raportowane przez pacjentów lub ich opiekunów w elektronicznym dzienniku, po uprzednim przeszkoleniu, wg definicji i kryteriów International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH.

c) W przypadku epizodów krwawienia efanezoktokog alfa 1x i.v. w dawce 50 j.m./kg m.c.; w przypadku braku efektu (na podstawie opinii opiekuna po konsultacji z badaczem): co 2-3 dni i.v. 30/50 j.m./kg m.c.; następnie powrót do dawki profilaktycznej po 72 godzinach od zatrzymania epizodu krwawienia dawką 50 j.m./kg m.c. lub niezwłocznie po osiągnięciu efektywnego leczenia dawką 30 j.m./kg m.c. Nasycająca dawka przedoperacyjna u pacjentów poddawanych w trakcie badania poważnym zabiegom chirurgicznym: 1x 50 j.m./kg m.c. efanezoktokogu alfa i.v.; dodatkowo w razie potrzeby podawanie efanezoktokogu alfa i.v. w dawce 30/50 j.m./kg m.c. co 2-3 dni.

ABR, wskaźnik epizodów krwawień; AEs, zdarzenia niepożądane; AKL, analiza kliniczna; FVIII, czynnik VIII; i.v., podawany/e dożylnie; j.m., jednostka międzynarodowa (IU); m.c., masy ciała; nd, nie dotyczy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej jednoramiennego, rejestracyjnego, wieloośrodkowego, prospektywnego, otwartego badania klinicznego fazy III XTEND-Kids według skali NICE. Jakość tego badania oceniono jako wysoką (7 punktów). Badanie XTEND-1, otwarte, wieloośrodkowe badanie eksperymentalne III fazy z ramionami równoległym oceniono na podstawie skali Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale jako średnią.

Szczegółową ocenę jakości pozostałych badań pierwotnych opisanych przez wnioskodawcę uwzględniono w przedłożonej AKL.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Badania XTEND-Kids oraz XTEND-1

„Ograniczenia badania XTEND-Kids:

- jako główny punkt końcowy w badaniu przyjęto surogat – wystąpienie rozwoju inhibitora czynnika VIII, niemniej jednak w przebiegu badania oceniano również inne, istotne klinicznie punkty końcowe takie jak roczny wskaźnik krwawień czy funkcję stawów;
- pacjenci biorący udział w badaniu uprzednio poddawani byli innym terapiom – brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów nieleczonych wcześniej innymi metodami;
- analizę podstawową przeprowadzono w populacji FAS, uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę efanezoktokogu alfa, jednakże przeprowadzono również analizy wrażliwości z wykluczeniem pacjenta, który nie był leczony zgodnie z protokołem badania (uczestnik z historią krwawienia z powodu urazu stawu biodrowego, który nie był leczony zgodnie z protokołem badania), którego wyniki znacznie odbiegały od pozostałych pacjentów; wydaje się, że z tego powodu analiza wrażliwości może być bardziej wiarygodna od analizy w populacji FAS.

Ograniczenia badania XTEND-1:

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

Ograniczenia przeglądu systematycznego/MAIC SOBI 2024:

[Redacted content]

Ograniczenia przeglądu systematycznego/MAIC Álvarez Román 2024:

- z uwagi na brak wspólnego komparatora było możliwe jedynie przeprowadzenie niezakotwiczonego porównania pośredniego z dopasowaniem populacji dla efanezotokogu alfa względem emicizumabu;
- brak oceny jakości metodologicznej włączonych badań w odpowiednich skalach;
- MAIC ograniczone zostało przez jakość i precyzję raportowania cech wyjściowych w badaniu HAVEN 3, dotyczącym zastosowania emicizumabu. Dopasowanie było możliwe do przeprowadzenia jedynie na podstawie danych zagregowanych, potencjalnie pozostawiając niektóre zmienne bez dopasowania;
- różnice w raportowaniu między badaniami nie pozwoliły na porównanie nasilenia choroby wyrażonego przez liczbę krwawień;
- różne okresy obserwacji (24 tygodnie dla HAVEN 3 i 52 tygodnie dla XTEND-1) uniemożliwiły porównanie odsetka pacjentów z zerowym wskaźnikiem występowania krwawień;
- niewystarczająca zbieżność cech wyjściowych populacji może doprowadzić do utraty informacji podczas dopasowywania, objawiającej się dużym spadkiem efektywnej wielkości próby (ESS); niemniej jednak po korektach efektywna wielkość próby nie uległa obniżeniu o więcej niż 36%. Dane wyjściowe wyników HJHS przed korektą wykazały na większą liczbę pacjentów z co najmniej jednym stawem docelowym w badaniu HAVEN 3 w porównaniu z XTEND-1 (66,4% vs 32,5%) oraz mniejszą liczbę pacjentów leczonych w schemacie profilaktycznym (odpowiednio 43,9% vs 82,5%) co ilustruje różnice w charakterystyce wyjściowej populacji w obu badaniach.

Ograniczenia przeglądu systematycznego/MAIC Klamroth 2024:

- z uwagi na brak wspólnego komparatora było możliwe jedynie przeprowadzenie niezakotwiczonego porównania pośredniego z dopasowaniem populacji dla efanezotokogu alfa względem innych czynników VIII;
- brak oceny jakości metodologicznej włączonych badań w odpowiednich skalach;
- dopasowanie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania dla efanezotokogu alfa do pacjentów z badań dla innych czynników VIII było możliwe do przeprowadzenia tylko w oparciu o raportowane zagregowane dane z badań dla innych czynników VIII, a tym samym możliwe było pozostawienie niektórych zmiennych niedopasowanych;
- niewystarczająca zbieżność charakterystyk wyjściowych pacjentów pomiędzy badaniami mogła prowadzić do znacznego obniżenia efektywnej wielkości próby przy dopasowywaniu populacji;
- jedynie w trzech badaniach zgłoszono dane dotyczące pacjentów leczonych przed udziałem w badaniu wyłącznie schematem na żądanie (i żadnych w schemacie profilaktycznym), dlatego porównanie podgrup wyodrębnionych ze względu na uprzednio stosowany schemat leczenia było ograniczone;
- częstość występowania krwawień analizowano przy użyciu różnych metod, w tym modelu regresji, których struktury nie zostały opisane. Ponadto w niektórych badaniach częstość występowania podawano jako średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym, co wydaje się niewłaściwe biorąc pod uwagę skośny charakter występowania krwawień; w badaniu LEOPOLD I nie podano metody szacowania rocznego wskaźnika krwawień, w związku z czym analizę przeprowadzono przy założeniu tej samej metody, którą zastosowano w badaniu LEOPOLD II;
- brak danych na poziomie pacjentów dla SHL uniemożliwił określenie, czy poziomy czynnika VIII odpowiadają za jakiegokolwiek różnice przyjmowanych wartości ABR w różnych badaniach;
- brak możliwości określenia, czy wartości minimalne czynnika VIII były podobne przez cały czas trwania badań, czy były niższe początkowo w porównaniu z wynikami końcowymi;
- mała liczebność próby nastolatków w badaniu XTEND-1 oraz brak spójności między badaniami klinicznymi dla SHL i EHL uniemożliwił dokonanie porównania leczenia wyłącznie w tej subpopulacji.

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

Ograniczenia analizy zbiorczej Bhagunde 2022 oraz uwzględnionych przez wnioskodawcę badań o niższej wiarygodności opisano w AKL wnioskodawcy, rozdz. 10.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

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

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

Komentarz analityków Agencji

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono żadnych badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z wszystkimi, dostępnymi komparatorami we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca przedstawia natomiast porównania pośrednie metodą MAIC dla efanezoktokogu alfa względem emicizumabu oraz preparatów czynnika VIII (FVIII), a w szczególności uznanego za najbardziej reprezentatywny – oktokogu alfa (FVIII o standardowym okresie półtrwania [SHL]). Trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Wnioskodawca opracował je na podstawie różnych źródeł informacji, które mają bezpośredni wpływ na uzyskiwane wyniki, przez co analiza porównawcza charakteryzuje się niskim poziomem wiarygodności. Dodatkowo jedno z porównań pośrednich nie zostało opublikowane, były to dane dostarczone bezpośrednio przez wnioskodawcę (opracowane przez producenta leku – SOBI 2024), jedyne porównanie wnioskowanej technologii z FVIII dostarczające danych dla populacji pediatrycznej ≤ 12 r.ż..

Należy podkreślić, że opublikowane MAIC, tj. Álvarez Román 2025 (dla porównania z emicizumabem) oraz Klamroth 2024 (dla porównania z FVIII), dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana, tj. młodzieży powyżej 12 lat i dorosłych. Trzeba mieć na uwadze, że w obu porównaniach, indywidualne dane dla pacjentów stosujących efanezoktokog alfa, pozyskano z badania XTEND-1, gdzie populację pediatryczną stanowiło zaledwie 16% badanych w jednej grupie badanej od początku przyjmujących leczenie profilaktyczne (grupa A). Grupa ta może nie być reprezentatywną dla całej populacji pediatrycznej uwzględnionej we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowo wyniki porównania MAIC Álvarez Román 2025, pomimo sugerowanej przewagi efanezoktokogu alfa nad emicizumabem w zakresie redukcji rocznych wskaźników krwawień (ABR), należy interpretować z ostrożnością ze względu na ograniczenia metodyczne. Po pierwsze, zastosowano analizę niezakotwiczoną (ang. unanchored MAIC), co wymaga założenia, że wszystkie istotne czynniki prognostyczne czy modyfikatory efektu zostały zidentyfikowane i uwzględnione odpowiednio w dopasowaniu populacji. Kolejnym ograniczeniem jest charakterystyka populacji badanych, gdzie w badaniu XTEND-1 większość pacjentów została poddana wcześniejszemu leczeniu profilaktycznemu (lepszą wyjściową kontrolą krwawień i stanu stawów) a badaniu HAVEN 3 tych pacjentów było znacząco mniej i odnotowano wyższy odsetek pacjentów z tzw. stawami docelowymi (wyjściowo większe obciążenie chorobą). Pozostałymi kwestiami o jakich warto wspomnieć są różne okresy obserwacji (52 tyg. w XTEND-1 vs 24-34 tyg. w HAVEN 3) czy niewystarczająca moc analizy wynikająca z ograniczonej liczby pacjentów po dopasowaniu, co mogło wpłynąć na kwestię porównania ABR (w szczególności w zakresie nieistotnych statystycznie ABR dla krwawień samoistnych).

Podobnie porównanie MAIC Klamroth 2024 dla efanezoktokogu alfa vs preparaty FVIII charakteryzowało się szeregiem ograniczeń wpływających na wiarygodność i interpretację wyników. Wśród potencjalnych ograniczeń należy wymienić zastosowanie analizy niezakotwiczonej, ograniczona zgodność populacji pomiędzy badaniami, brak spójności w definicjach i metodach raportowania punktów końcowych, różne okresy obserwacji, i tym samym wysoki poziom heterogeniczności dla krwawień samoistnych i jakichkolwiek krwawień ogółem (np. różne strategie

docelowego poziomu aktywności FVIII) oraz brak możliwości przeprowadzenia odrębnych analiz w wybranych podgrupach, np. wieku (ze względu na małą liczebność populacji poniżej 18 r.ż.).

Oprócz ww. porównań pośrednich MAIC, w analizie wnioskodawcy uwzględniono też dwa badania rejestracyjne efanezoktokogu alfa (XTEND-Kids i XTEND-1), które pomimo braku grupy kontrolnej zostały ocenione jako badania wysokiej lub średniej jakości. Trzeba podkreślić, że jedynie w badaniu XTEND-Kids, populacja docelowa stanowiła pacjentów pediatrycznych. W badaniu XTEND-1 grupa ta (młodzież po 12 r.ż.), jak wspomniano wcześniej, stanowiła 16% wszystkich badanych i została uwzględniona tylko w ramach grupy otrzymującej od początku schemat profilaktyki (grupa A). Badanie to w dużej mierze uwzględniało dorosłych pacjentów ze średnią wieku 35 lat.

Warto podkreślić, że żadne z uwzględnionych w analizie badań nie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych FVIII.

Nie odnaleziono też rzetelnych badań realizowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Jednak wnioskowana technologia lekowa dostępna jest od niedawna, tj. od 17 czerwca 2024 r a w analizie wnioskodawcy przedstawiono opis pojedynczego przypadku 19-mies. pacjenta z ciężką hemofilią A (Mistretta 2024), gdzie lek miał istotny wpływ na ograniczenie liczby krwawień i akceptowalną tolerancję przez 1,5-rocznego pacjenta.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, oprócz niżej opisanych badań rejestracyjnych dla efanezoktokogu alfa w populacji z ciężką hemofilią A, tj. XTEND-Kids (pacjenci <12 r.ż.) i XTEND-1 (pacjenci ≥12 r.ż.) oraz porównań pośrednich dot. efanezoktokogu alfa vs emicizumab – Alvarez Roman 2025 i efanezoktokogu alfa vs czynniki VIII (FVIII, w tym oktokog alfa) – Klamroth 2024 i SOBI 2024, włączono również 2 badania pierwotne o niższej wiarygodności, tj. jednoramienna badanie I fazy Lissitchkov 2023 dla porównania farmakokinetyki trzech FVIII, w tym wnioskowanej technologii oraz opis pojedynczego przypadku 19-mies. pacjenta z ciężką hemofilią A – Mistretta 2024, jak również analizę zbiorczą Bhagunde 2022 dot. modelu farmakokinetyki populacyjnej dla efanezoktokogu alfa.

Badanie Lissitchkov 2023 dotyczyło innej populacji niż wnioskowana (dorośli mężczyźni z ciężką hemofilią), natomiast jego wyniki podkreślały, że efanezoktokog alfa vs oktokog alfa cechuje się kilkukrotnie dłuższym okresem półtrwania i ekspozycji. Wyniki analizy zbiorczej Bhagunde 2022 wskazywały, że pod względem farmakokinetycznym, efanezoktokog alfa stosowany raz w tygodniu w dawce 50 j.m./kg pozwala osiągnąć stałą aktywność czynnika VIII w zakresie od prawidłowego do prawie prawidłowego (>40 j.m./dl) przez 3-4 dni i >10 j.m./dl w 7. dniu od podania, u większości dorosłych i nastolatków z ciężką hemofilią A. Schematy dawkowania efanezoktokogu alfa wybrane do regularnej profilaktyki, leczenia krwawień i postępowania okołoperacyjnego zgodnie z wynikami ww. publikacji są odpowiednie.

Z kolei opis przypadku Mistretta 2024 wskazywał podobnie jak wyniki badań rejestracyjnych, że efanezoktokog alfa ogranicza liczbę krwawień i jest dobrze tolerowany przez pacjentów pediatrycznych (w tym przypadku ponad 1,5-letniego dziecka).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla efanezoktokogu alfa w badaniach rejestracyjnych

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej efanezoktokogu alfa w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, w oparciu o **badania rejestracyjne XTEND-Kids** (Malec 2024, Klamroth 2025, ab. konf. m.in.: Malec 2023, Peyvandi 2023, Simoneau 2023) i **XTEND-1** (Drygalski 2023, DiBenedetti 2024, Weyand 2025, Klamroth 2025, ab. konf. m.in.: Drygalski 2024, Wilson 2022, Wilson 2023, Susen 2023, Bhagunde 2023). Należy mieć na uwadze, że **populacja wnioskowana w badaniu XTEND-1 obejmuje ok. 16% badanych**, a badanie to w dużej mierze dot. osób dorosłych, w związku z czym **kluczowe wyniki zostały przedstawione pogładowo**.

Badanie XTEND-Kids dla populacji pediatrycznej poniżej 12 r.ż.

Badanie XTEND-Kids zostało zaprojektowane celem oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki u dzieci poniżej 12 lat, uprzednio leczonych z powodu ciężkiej hemofilii A. Włączono 74 pacjentów pediatrycznych, którzy rozpoczęli terapię profilaktyczną efanezoktokogiem alfa dożylnie (i.v.) w dawce 50 j.m./kg masy ciała (m.c.) raz w tygodniu, przez okres 52 tygodni (tj. pełny rok profilaktyki).

W przebiegu badania dopuszczono też stosowanie efanezoktokogu alfa w ramach tzw. leczenia na żądanie (ang. on-demand) w przypadku:

- epizodów krwawienia – jednorazowo w dawce 50 j.m./kg m.c. i.v. (a przy braku efektu co 2-3 dni 30/50 j.m./kg m.c. i.v., a następnie powrót do dawki profilaktycznej po 72 godz. od zatrzymania epizodu krwawienia dawką 50 j.m./kg m.c. lub niezwłocznie po osiągnięciu efektywnego leczenia dawką 30 j.m./kg m.c.);
- poważnych zabiegów chirurgicznych podając nasycającą dawkę przedoperacyjną: jednorazowo 50 j.m./kg m.c. i.v. (a w razie potrzeby możliwe podawanie w dawce 30/50 j.m./kg m.c. i.v. co 2-3 dni).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił rozwój inhibitora czynnika VIII (FVIII), tj. **wytworzenie przeciwciał neutralizujących p/FVIII** (immunogenność). Za punkt odcięcia przyjęty do potwierdzenia rozwoju inhibitora przyjęto wynik ≥ 0,6 BU/ml (BU, jednostka Bethesda) potwierdzony kolejną pozytywną próbą uzyskaną w centralnym laboratorium po 2-4 tyg.

Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano przede wszystkim **roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR, ang. annualized bleeding rate)**, skuteczność leczenia krwawień (poprzez analizę m.in. liczby iniekcji i dawek efanezoktokogu alfa niezbędnych do opanowania epizodu krwawienia; odsetka epizodów krwawień wyleczonych po zastosowaniu jednej iniekcji leku; oceny odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych epizodów krwawienia), występowanie zmian chorobowych w stawach i ustąpienie krwawień do stawów docelowych, profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, AEs) oraz jakość życia.

Ocenę skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa (FAS, ang. full analysis set).

Charakterystyka populacji

Populację badaną stanowili chłopcy z medianą wieku 5 lat. Większość badanych stanowiła grupa poniżej 6 r.ż. (51%). Średnia masa ciała oscylowała ogółem w granicach 26 kg. Największy odsetek populacji stanowili pacjenci pochodzenia kaukaskiego (74%). Praktycznie wszyscy pacjenci byli leczeni wcześniej profilaktycznie (średnio od 1 r.ż.; blisko 99%). Ok. 70% z nich przyjmowało produkty o przedłużonym czasie półtrwania (EHL; przyjmując dawki 2x w tygodniu lub co 3 dni), a ok. 30% - produkty standardowe (SHL; przyjmując dawki od co 2 dni do 2x w tygodniu).

W grupie docelowej badania odnotowano duży odsetek pacjentów bez stawów docelowych¹ (ok. 97%) i z niską średnią liczbą krwawień do stawów w ciągu ostatnich 12 mies. (ok. 1 krwawienie) w wywiadzie, co może wpływać na interpretację wyników skuteczności (niska wartość wyjściowa dla ABR).

Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów była reprezentatywna dla analizowanej grupy wiekowej poniżej 12 r.ż. z ciężką hemofilią A.

Mediana liczby dni ekspozycji na efanezoktokog alfa wyniosła 53 dni (zakres 3-72 dni), co odpowiada pełnemu, rocznemu okresowi profilaktyki. U 89% pacjentów (n=66) uzyskano ≥ 50 dni ekspozycji, co wydaje się być istotne z punktu widzenia oceny immunogenności (patrz pierwszorzędowy punkt końcowy badania) i dojrzałości danych w zakresie profilu bezpieczeństwa technologii.

Skuteczność kliniczna

Rozwój inhibitora czynnika VIII (FVIII), tj. wytworzenie przeciwciał neutralizujących p/FVIII

W przebiegu badania XTEND-Kids nie odnotowano żadnego przypadku rozwoju inhibitora FVIII (0%; 95%CI: 0; 5). Jedynie u 3 pacjentów odnotowano pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwelektrowych na samym początku badania (przed zastosowaniem efanezoktokogu alfa), co nie miało wpływu na skuteczność kliniczną czy bezpieczeństwo leku. Po zakończeniu leczenia nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwelektrowych u żadnego z pacjentów.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR)

Mediana średniego ABR wyniosła 0,00 (zakres międzykwartylowy, IQR: 0; 1,02), a oszacowany na podstawie modelu **średni ogólny ABR ukształtował się na poziomie 0,89 (95%CI: 0,56; 1,42)** wśród wszystkich włączonych pacjentów (n=74, populacja FAS). Analiza wrażliwości, gdzie wykluczono jednego uczestnika badania ze względu na schemat leczenia profilaktycznego odbiegający od protokołu badania (n=73), wykazała średnią wartość ABR równą 0,61 (95%CI: 0,42; 0,90) przy medianie tożsamej jak dla wyniku dla całej badanej populacji. **Wśród blisko 64% badanych pacjentów pediatrycznych poniżej 12 r.ż. nie odnotowano żadnych epizodów krwawień ogółem.**

Z kolei, mając na uwadze lokalizację i typ krwawienia, szacunkowy średni ABR do stawów wynosił 0,59 (95%CI: 0,27; 1,28), średni ABR dla krwawień samoistnych (spontanicznych) wyniósł 0,16 (95%CI: 0,08; 0,30), a dla krwawień pourazowych wyniósł 0,44 (95%CI: 0,27; 0,70) w populacji FAS. W przypadku analizy wrażliwości z wyłączeniem jednego pacjenta odbiegającego od protokołu badania wyniki ABR były bardzo zbliżone dla krwawień samoistnych i pourazowych, jedynie w przypadku ABR do stawów zaobserwowano niższy ABR wynoszący 0,30 (95%CI: 0,16; 0,57). **Odsetek pacjentów bez epizodów krwawień w zależności od ich lokalizacji i typu był raportowany u blisko 75% w przypadku krwawień pourazowych, 82-84% w przypadku krwawień do stawów i u ok. 88% w przypadku krwawień samoistnych.**

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

¹ Staw docelowy (ang. target joint) został zdefiniowany jako duży staw, w którym wystąpiły ≥ 3 samoistne epizody krwawienia w kolejnych 6 mies. poprzedzających włączenie do badania.

Tabela 12. Zestawienie wskaźników ABR ogółem oraz wg lokalizacji i typu krwawienia, u pacjentów poniżej 12 r.ż. (populacja FAS) w badaniu XTEND-Kids

Punkt końcowy		Pacjenci w badaniu XTEND-Kids:		
		poniżej 6 r.ż., n=38	od 6 do 12 r.ż., n=36	ogółem, n=74
krwawienia ogółem	średnia ABR (95 CI)	0,48 (0,30; 0,77)	1,33 (0,64; 2,76)	0,89 (0,56; 1,42)
	mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,51)	0,00 (0,00; 1,02)
	pacjenci bez krwawień, n (%)	24 (63)	23 (64)	47 (64)
krwawienia do stawów	średnia ABR (95%CI)	0,19 (0,06; 0,62)	0,99 (0,38; 2,60)	0,59 (0,27; 1,28)
	mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,48)	0,00 (0,00; 0,00)
	pacjenci bez krwawień, n (%)	34 (89)	27 (75)	61 (82)
samoistne krwawienia	średnia ABR (95%CI)	0,17 (0,08; 0,38)	0,14 (0,04; 0,53)	0,16 (0,08; 0,30)
	mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
	pacjenci bez krwawień, n (%)	32 (84)	33 (92)	65 (88)
krwawienia pourazowe	średnia ABR (95%CI)	0,28 (0,14; 0,55)	0,59 (0,31; 1,14)	0,44 (0,27; 0,70)
	mediana ABR (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,98)	0,00 (0,00; 0,96)
	pacjenci bez krwawień, n (%)	30 (79)	25 (69)	55 (74)

ABR, roczny wskaźnik epizodów krwawień, CI, przedział ufności; IQR, przedział/zakres międzykwartylowy; r.ż., rok życia

Skuteczność leczenia epizodów krwawień: odsetek krwawień wyleczonych jedną iniekcją efanezoktokogu alfa oraz odpowiedź na leczenie

Wśród populacji FAS (n=74) odnotowano łącznie 64 epizody krwawienia poddane leczeniu, większość w populacji 6-12 lat (n=47). Ponad 81% tych epizodów ustąpiło po pierwszej iniekcji efanezoktokogu alfa (n=52). Z kolei, odpowiedź na leczenie możliwą do oceny spośród 40 pierwszych wstrzyknięć, oceniono w 39 przypadkach (ponad 97%) jako doskonałą lub dobrą. W wyniku analizy wrażliwości odnotowano natomiast 43 epizody poddane leczeniu i większość z nich dotyczyła populacji 6-12 lat (n=26). **Blisko 95% tych epizodów ustąpiło już po pierwszej iniekcji wnioskowanej technologii a odpowiedź na leczenie oceniono na doskonałą lub dobrą również pośród 97% pierwszych wstrzyknięć (36/37).**

Mediana (IQR) całkowitej dawki efanezoktokogu alfa potrzebnej do zatrzymania pojedynczego krwawienia wyniosła 52,6 j.m./kg m.c. (50,0–55,8).

Występowanie zmian chorobowych w stawach i ustąpienie krwawienia do stawów docelowych

Występowanie zmian chorobowych w stawach oceniano wg skali Hemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS)². Zgodnie z wynikami badania, wartość średniego, ogólnego wyniku HJHS w 52 tyg. wyniosła 1,6 pkt i uległa poprawie w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej 2,2 pkt (im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia stawów). Zmiana była bardziej dostrzegalna w grupie 6-12 lat niż u pacjentów poniżej 6 r.ż.

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

Jakość życia

Do oceny jakości życia populacji w badaniu XTEND-Kids zastosowano m.in. kwestionariusz Haemo-QoL³ dla populacji ≥4 r.ż. (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire). Mając na uwadze redukcję średniego wyniku punktowego kwestionariusza Haemo-QoL, zaobserwowano istotną poprawę jakości życia badanych pacjentów, w szczególności w grupie 8-12 lat (-9,8 pkt w 52 tyg. badania w stosunku do wartości wyjściowej). Dla grupy 4-7 lat redukcja ta była nieco mniejsza, tj. -2,5 pkt. Należy podkreślić, że znaczenie kliniczne zmian w uzyskiwanych wynikach kwestionariusza Haemo-QoL nie zostało jeszcze jednoznacznie zdefiniowane wśród dzieci cierpiących na hemofilię A.

Szczegółowe wartości punktowe w zakresie ww. kwestionariusza przedstawia tabela poniżej.

² HJHS, zakres punktowy 0-124, im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia stawów, natomiast wynik zerowy oznacza całkowity brak upośledzenia funkcji stawów.

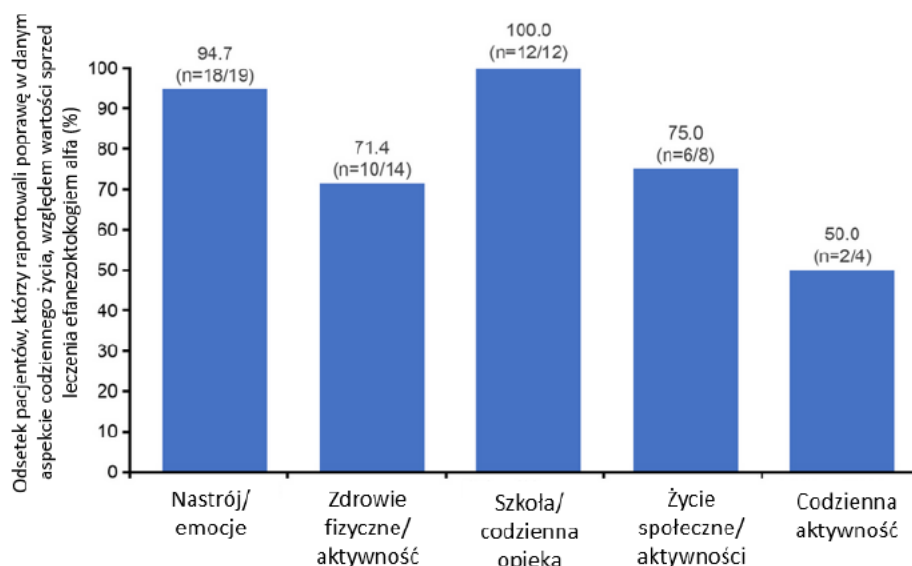
³ Kwestionariusz Haemo-QoL ocenia m.in. samopoczucie fizyczne, ograniczenia w aktywności, emocje i relacje społeczne, obawy związane z leczeniem i chorobą czy wpływ na rodzinę i szkołę. Zakres skali: 0-100 pkt. Im niższy wynik tym lepsza jakość życia pacjenta z hemofilią. Każdy punkt odpowiada nasileniu problemów – spadek wyniku w czasie oznacza poprawę jakości życia.

Tabela 13. Jakość życia wg kwestionariusza Haemo-QoL, w badaniu XTEND-Kids

Punkt końcowy			Pacjenci w badaniu XTEND-Kids:	
			4-7 lat, N=21	8 do <12 lat, N=14
Jakość życia wg kwestionariusza Haemo-QoL	średni wynik wyjściowy pkt (SD)		23,8 (±14,3)	22,1 (±13,7)
	średnia zmiana pkt w 52 tyg. w stosunku do wartości wyjściowej	n (%)	14 (67)	10 (71)
		pkt (SD)	-2,5 (±10,5)	-9,8 (±12,2)

n, liczba osób dla której odnotowano średnią zmianę wyniku; SD, odchylenie standardowe

Dodatkowo w ramach tzw. wyjściowych wywiadów z opiekunami/rodzicami badanych w XTEND-Kids dzieci, oceniono wpływ leczenia na jakość codziennego życia pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A. Spośród wszystkich opiekunów, którzy uzupełnili informację w ramach przeprowadzonych wywiadów (n=19), praktycznie wszyscy zauważyli pozytywny wpływ leczenia profilaktycznego wnioskowaną technologią na codzienne życie ich dzieci w stosunku do wcześniejszego leczenia. Blisko 95% badanych zauważyło poprawę w nastroju i emocjach dziecka (n=18), jak również zaobserwowano zauważalną zmianę w przypadku życia szkolnego dzieci i codziennej opieki nad nimi (n=12). Szczegółowe wyniki znajdują się na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Poprawa jakości życia pacjentów z ciężką hemofilią A leczonych efanezoktokogiem alfa w badaniu XTEND-Kids, wg oceny ich rodziców/opiekunów (różne aspekty życia codziennego)

Wykres pochodzi z AKL wnioskodawcy (s. 64). Wszyscy opiekunowie dzieci uczestniczących mieli możliwość wzięcia udziału w wywiadach wyjściowych (pytania otwarte dot. opiekuna i doświadczeń jego dziecka z hemofilią A + ukierunkowane pytania dot. objawów związanych z hemofilią i doświadczeń z leczeniem przed i w trakcie badania XTEND-Kids – odpowiedzi tak/nie; skala Likerta). Wywiady prowadzili doświadczeni moderatorzy w ojczystym języku każdego kraju, korzystając w stosownych przypadkach z przetłumaczonych przewodników, i trwały one ok. 1 godz. Ukończyło wywiady wyjściowe 19 opiekunów (18 matek; 1 ojciec) 20 dzieci.

Badanie XTEND-1 dla populacji ≥ 12 lat

Badanie XTEND-1 zostało zaprojektowane celem oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa w ramach profilaktyki, ale i leczenia na żądanie, uprzednio leczonych (innymi preparatami FVIII lub emicizumabem lub krioprecypitatem) pacjentów ≥12 r.ż. z ciężką hemofilią A.

Włączono 159 pacjentów, których przydzielono równolegle do odpowiedniej grupy leczenia (na podstawie wcześniejszej historii leczenia pacjenta):

- grupa A (profilaktyka), tj. 133 pacjentów, którym podawano efanezoktokog alfa i.v. 50 j.m./kg m.c. 1x w tygodniu w ramach leczenia profilaktycznego przez 52 tyg.;
- grupa B (leczenie na żądanie → profilaktyka), tj. 26 pacjentów, którym podawano efanezoktokog alfa i.v. 50 j.m./kg m.c. w schemacie leczenia na żądanie przez 26 tyg., a następnie ten sam lek 1x w tygodniu w leczeniu profilaktycznym przez kolejne 26 tyg. Należy podkreślić, że grupa B obejmowała pacjentów

leczonych wcześniej doraźnie, spełniających kryteria występowania częstych krwawień, zgodnie z kryteriami włączenia do badania. Dokładny schemat dawkowania w zakresie leczenia na żądanie jest tożsamy ze schematem opisanym w ramach badania XTEND-Kids.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła średnia wartość **rocznego wskaźnika epizodów krwawień (ABR) w grupie A** (schemat profilaktyki).

Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano przede wszystkim porównanie ABR w analizowanych grupach przed wdrożeniem terapii w ramach badania, skuteczność leczenia krwawień, ocenę bólu wg PROMIS Pain, występowanie zmian chorobowych w stawach wg skali Hemophilia Joint Health Score (HJHS), profil bezpieczeństwa i jakość życia badanych.

Ocenę skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa (FAS, ang. full analysis set).

Charakterystyka populacji

Populację badaną ogółem stanowili pacjenci ze średnią wieku ok. 35 lat. **Grupę pacjentów pediatrycznych, tj. w wieku 12-17 lat stanowiło jedynie 25 chorych, czyli 16% z całej populacji badania. Należy dodać, że pacjenci pediatryczni zostali uwzględnieni jedynie w ramach leczenia profilaktycznego, tj. grupy A badania.** Żaden z ww. pacjentów nie kwalifikował się do początkowego leczenia na żądanie w ramach grupy B. 99% badanych stanowili mężczyźni, odnotowano jeden przypadek płci żeńskiej. Większość badanych (63%) stanowili pacjenci pochodzenia kaukaskiego. Prawie połowa pacjentów miała genotyp związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju inhibitorów czynnika VIII.

Średnia liczba dni ekspozycji na efanezoktokog alfa wynosiła 48,4 dni w całej populacji, 50,9 dni w grupie A, 11,9 dni w okresie leczenia na żądanie w grupie B i 23,8 dni w okresie profilaktyki w grupie B. Przestrzeganie łącznego dawkowania i odstępu między podaniami wynosiło 98% w grupie A i 88% w grupie B.

Spośród 159 pacjentów, blisko 94% (n=149) ukończyło badanie, a 6% (n=10) uczestników przedwcześnie przerwało badanie (dokładne przyczyny utraty pacjentów z badania opisane w rozdz. 4.1.3.1 niniejszej AWA).

Skuteczność kliniczna

Mając na uwadze, że zdecydowaną większość populacji badanej stanowiły osoby dorosłe (81%), a **populacja pediatryczna stanowiła jedynie 16% wszystkich uczestników badania XTEND-1 i nie przeprowadzono analiz w podgrupach wieku**, poniżej przedstawiono jedynie poglądowo wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego ocenianego dla grupy A oraz kluczowego drugorzędowego dot. porównania średnich wartości ABR względem profilaktyki przed realizacją badania.

Średnia wartość rocznego wskaźnika epizodów krwawień (ABR) w grupie A

W grupie A, mediana ABR wyniosła 0,00 (IQR: 0,0; 1,04), a szacowany średni wskaźnik ABR ukształtował się na poziomie 0,71 (95%CI: 0,52; 0,97), co wskazywało na istotną skuteczność efanezoktokogu alfa w zakresie leczenia profilaktycznego. W tej samej grupie A u 65% pacjentów z możliwymi do oceny danymi nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, a u 93% wystąpiły mniej niż 2 krwawienia. Dodatkowo u 80% badanych w grupie A (n=107) nie odnotowano żadnych epizodów krwawienia samoistnego, a u blisko 72% żadnego krwawienia do stawów (n=96).

Porównania średnich wartości ABR względem profilaktyki przed badaniem XTEND-1

W ramach porównania średnich wartości ABR, uwzględniono 78 pacjentów, którzy otrzymywali przez ≥ 6 mies. standardową profilaktykę czynnikiem VIII (w tym FVIII SHL rekombinowanym lub osoczopochodnym, n=44 i FVIII EHL, n=34).

Przejście ze standardowej profilaktyki z FVIII w grupie A na profilaktykę z efanezoktokogiem alfa wiązało się z istotną statystycznie redukcją średniego ABR z 2,96 na 0,69, tj. zmniejszeniem jego wartości o 77%. Wynik ten wskazywał zatem na wyższą skuteczność efanezoktokogu alfa względem standardowo stosowanej profilaktyki. Wyniki te potwierdziły się również w zakresie krwawień w podziale na lokalizację i typ, wykazując istotną statystycznie redukcję krwawień do stawów czy krwawień samoistnych (przy czym w podgrupie leczonej wcześniej FVIII SHL redukcja ABR w wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa była liczbowo większa niż w przypadku FVIII EHL).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla efanezoktokogu alfa w badaniach rejestracyjnych

Zarówno w badaniu rejestracyjnym XTEND-Kids, jak i XTEND-1, leczenie efanezoktokogiem alfa charakteryzowało się **akceptowalnym profilem bezpieczeństwa**, a zdarzenia niepożądane były głównie łagodne. W żadnym z analizowanych badań nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem wnioskowaną technologią. Nie raportowano też żadnych doniesień związanych z wystąpieniem ciężkich reakcji alergicznych, anafilaksji lub incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Badanie XTEND-Kids dla populacji pediatrycznej poniżej 12 r.ż.

W badaniu XTEND-Kids odnotowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem u blisko 84% pacjentów (n=62). Nie odnotowano żadnych zgonów w trakcie badania, jak również przypadków przerwania leczenia z powodu AEs.

Efanezoktokog alfa wiązał się z przeważnie łagodnymi AEs. Ciężkie AEs odnotowano u ok. 12% chorych dzieci, natomiast żadne z nich nie było związane z leczeniem. Wśród najczęściej raportowanych AEs (u $\geq 5\%$ chorych) były głównie infekcje górnych dróg oddechowych, zakażenia SARS-CoV-2 oraz gorączka. Z kolei, wśród AEs związanych z leczeniem zgłaszano głównie pojedyncze przypadki hematochezji, podwyższonych aminotransferaz, podwyższonego poziomu FVIII oraz antygenu VWF.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 14. Profil bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa (zdarzenia niepożądane, AEs) w badaniu XTEND-Kids

Parametr		Pacjenci w badaniu XTEND-Kids:		
		<6 lat, n=38	6 - <12 lat, n=36	ogółem, n=74
Pacjenci z ≥ 1 AEs ogółem, n (%)		33 (87)	29 (81)	62 (84)
AEs ogółem, n		146	108	255
Najczęstsze AEs ^a , n (%)	zakażenie SARS-CoV-2 (test pozytywny)	7 (18)	4 (11)	11 (15)
	infekcja górnych dróg oddechowych	6 (16)	5 (14)	11 (15)
	gorączka	8 (21)	1 (3)	9 (12)
Pacjenci z AEs związanymi z leczeniem ^b , n (%)		3 (8)	0 (0)	3 (4)
AEs związane z leczeniem ^b , n (%)	ogółem	5 (13)	0 (0)	5 (7)
	hematochezja (świeża krew w stolcu)	1 (3)	0 (0)	1 (1)
	podwyższone aminotransferazy	2 (5)	0 (0)	2 (3)
	podwyższony poziom FVIII (test chromogeny)	1 (3)	0 (0)	1 (1)
	zwiększony antygen VWF	1 (3)	0 (0)	1 (1)
Pacjenci z ciężkimi AEs (SAEs), n (%)		5 (13)	4 (11)	9 (12)
Pacjenci z SAEs związanymi z leczeniem ^b , n (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pacjenci z ≥ 1 AE istotnym medycznie (AESI), n (%)		1 (3)	0 (0)	1 (1)
Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zgony		0 (0)	0 (0)	0 (0)

a) AEs zgłaszane u $\geq 5\%$ pacjentów w badaniu; b) AEs ocenione przez badacza jako związane z leczeniem wnioskowaną technologią AEs, zdarzenia niepożądane; FVIII, czynnik VIII; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane; VWF, czynnik von Willebranda

Badanie XTEND-1 dla populacji ≥ 12 lat

W badaniu XTEND-1, wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa, u 77% badanych odnotowano zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Wśród 9% tej populacji zaobserwowano ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE). Odnotowano jeden zgon w trakcie trwania badania, jednak nie był on związany z wnioskowaną technologią (pacjent z przerzutowym rakiem trzustki).

Wśród najczęściej występujących TEAEs (zgłaszanych przez $\geq 5\%$ pacjentów) raportowano bóle głowy, bóle stawów oraz upadki.

Należy mieć jednak na uwadze, że badanie to dotyczyło w dużej mierze populacji szerszej niż wnioskowana, tj. uwzględniało przede wszystkim pacjentów dorosłych (81%).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa (zdarzenia niepożądane, AEs) w badaniu XTEND-1

Parametr		Pacjenci w badaniu XTEND-1:			
		Grupa A, N=133	Grupa B, N=26		Ogółem, N=159
			profilaktyka, n=133	leczenie na żądanie, n=26	
Pacjenci z ≥1 TEAEs ogółem, n (%)		108 (81)	12 (46)	8 (31)	123 (77)
Najczęstsze TEAEs ^a , n (%)	ból głowy	26 (20)	5 (19)	1 (4)	32 (20)
	ból stawów	25 (19)	1 (4)	0 (0)	26 (16)
	upadki	10 (8)	0 (0)	0 (0)	10 (6)
	ból pleców	8 (6)	1 (4)	0 (0)	9 (6)
Pacjenci z ciężkimi TEAEs, n (%)		13 (10)	2 (7)	0 (0)	15 (9)
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)		2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 ^b (1)
Zgony spowodowane TEAEs		0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 ^c (1)

a) AEs zgłaszane u ≥5% pacjentów w badaniu; b) W 2 przypadkach doszło do przerwania leczenia z zastosowaniem efanezoktokogu alfa: pacjent z wirusem HIV, u którego doszło do zmniejszenia liczby limfocytów CD4 oraz pacjent, u którego naruszono protokół poprzez podanie mu innego produktu zawierającego czynnik VIII po złamaniu kości piszczelowej i strzałkowej; c) zgon niezwiązany z samym leczeniem, pacjent z przerzutowym rakiem trzustki.

TEAEs, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego efanezoktokogu alfa vs emicizumab

W związku z brakiem bezpośredniego porównania stosowania efanezoktokogu alfa względem emicizumabu w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego z niezakotwiczonym porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji (MAIC) – **Álvarez Román 2024**. Należy podkreślić, że jest to **ocena porównawcza skuteczności efanezoktokogu alfa vs emicizumabu u młodzieży (>12 r.ż.) i dorosłych z ciężką hemofilią A**, pod kątem zapobiegania krwawieniom oraz poprawy zdrowia stawów.

W porównaniu tym wykorzystano indywidualne dane pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa z badania XTEND-1 oraz zagregowane dane z badania HAVEN 3 dla emicizumabu. Porównanie efanezoktokogu alfa i ww. emicizumabu zostało dostosowane do zmiennych wyjściowych jak np. wiek, masa ciała, pochodzenie pacjenta, odsetek pacjentów z ≥1 stawem docelowym czy stosujących wcześniejsze leczenie profilaktyczne. Wszystkie wyjściowe cechy uczestników badania XTEND-1 były dobrze dopasowane do zagregowanych danych dla emicizumabu. Efektywna wielkość próby (ESS) populacji XTEND-1 po dostosowaniu różniła się w zależności od wariantu MAIC, tj. ESS grupy A badania XTEND-1 została zredukowana do 64% w porównaniu z grupą D HAVEN 3, ESS grupy B XTEND-1 uległa redukcji do 65% w porównaniu z grupą A HAVEN 3, ESS grupy B XTEND-1 została zredukowana do 78% w porównaniu z grupą B HAVEN 3. Dla grupy zbiorczej XTEND-1, ESS w porównaniu z grupami HAVEN 3 wyniosła 32%.

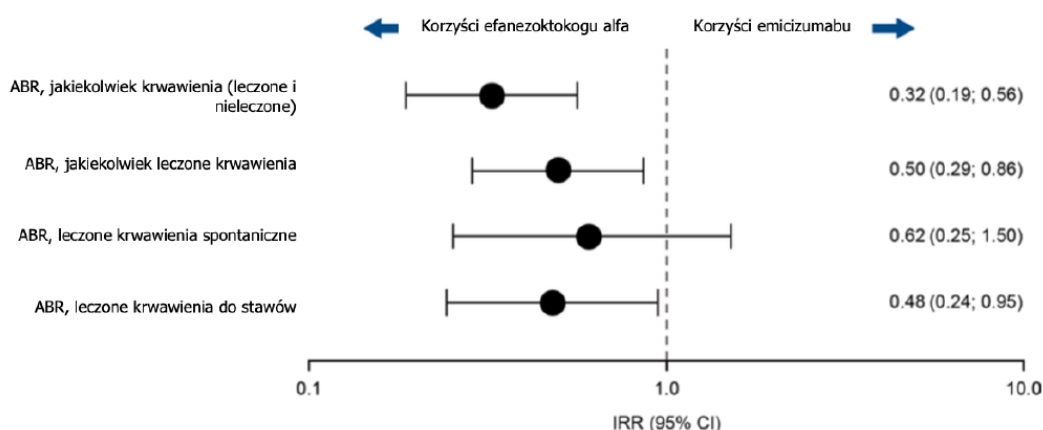
W porównaniu MAIC porównano ww. technologie lekowe pod względem rocznych wskaźników epizodów jakichkolwiek krwawień (ABR), leczonych krwawień, samoistnych leczonych krwawień, leczonych krwawień dostawowych i zmian w punktacji HJHS.

Wyniki porównania MAIC efanezoktokog alfa vs emicizumab

Efekty skorygowanego porównania MAIC wskazują, że efanezoktokog alfa może zapewniać **korzystną ochronę przed krwawieniami (szczególnie w zakresie jakichkolwiek krwawień i krwawień dostawowych) oraz poprawiać zdrowie stawów** w porównaniu z emicizumabem.

Wyniki dla schematu profilaktyki, efanezoktokog alfa vs emicizumab 1x w tyg. (z uprzednim leczeniem profilaktycznym lub leczeniem w schemacie na żądanie)

Profilaktyka z zastosowaniem efanezoktokogu alfa (grupa A, XTEND-1) była związana z istotnym statystycznie ($p<0,05$) obniżeniem współczynnika częstości jakichkolwiek krwawień (ABR IRR = 0,32; 95%CI: 0,19; 0,56), jakichkolwiek leczonych krwawień (ABR IRR = 0,50; 95%CI: 0,29; 0,86) oraz leczonych krwawień dostawowych (ABR IRR = 0,48; 95%CI: 0,24; 0,95) w porównaniu z leczeniem profilaktycznym emicizumabem (grupa D, HAVEN 3). Jedynie dla występowania leczonych krwawień samoistnych wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione na rysunku poniżej.

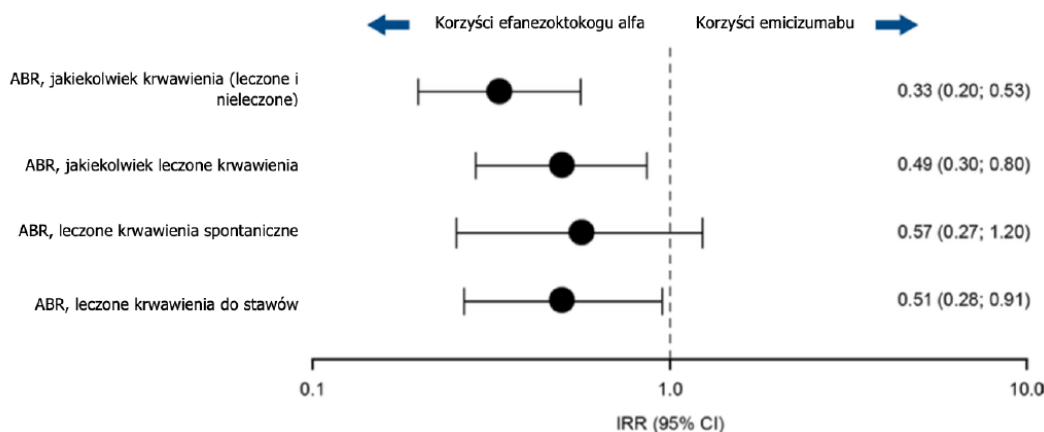


Rysunek 2. Porównanie wyników ABR dla efanezoktokogu alfa vs emicizumab (1x w tyg. – schemat profilaktyczny; grupa D, HAVEN 3) w populacji pacjentów ≥ 12 r.ż. z ciężką hemofilią A, wg analizy MAIC Álvarez Román 2024

Wykres pochodzi z AKL wnioskodawcy. Oś X przedstawia współczynnik częstości (IRR, ang. incidence rate ratio) wraz z 95% przedziałami ufności (CI) na korzyść interwencji lub komparatora. Krwawienia spontaniczne – in. samoistne. ABR, roczny wskaźnik epizodów krwawień

U pacjentów wcześniej leczonych w schemacie na żądanie otrzymujących efanezoktokog alfa w dawkach profilaktycznych (grupa B, XTEND-1) odnotowano istotnie statystycznie niższy współczynnik częstości jakiegokolwiek krwawień (ABR IRR = 0,34; 95%CI: 0,12; 0,95) w porównaniu z pacjentami leczonymi emicizumabem stosowanym 1x/tydzień w dawkach profilaktycznych (grupa A, HAVEN 3). W zakresie innych krwawień nie odnotowano istotności statystycznej.

Dodatkowo wyniki metaanalizy celem uzyskania zbiorczego efektu (z uwzględnieniem grup A i B, XTEND-1 oraz grup A i D, HEAVEN 3) wskazują, że stosowanie efanezoktokogu alfa, w porównaniu z emicizumabem 1x/tydzień, ogółem wiązało się z istotnie statystycznie niższym współczynnikiem jakiegokolwiek krwawień (ABR IRR = 0,33, 95%CI: 0,20; 0,53), jakiegokolwiek leczonych krwawień (ABR IRR = 0,49, 95%CI: 0,30; 0,80] oraz leczonych krwawień dostawowych (ABR IRR = 0,51, 95%CI: 0,28; 0,91). Podobnie jak w ww. przypadkach, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w leczeniu krwawień samoistnych. Szczegóły uwzględniono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Metaanaliza wyników ABR dla efanezoktokogu alfa vs emicizumab (1x w tyg. grupa A i D, HAVEN 3) w populacji wcześniej leczonych na żądanie i profilaktycznie, ≥ 12 r.ż. z ciężką hemofilią A, wg Álvarez Román 2024

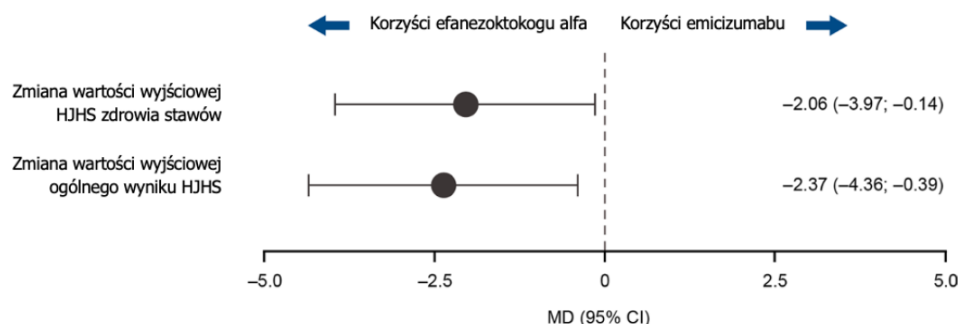
Wykres pochodzi z AKL wnioskodawcy. Oś X przedstawia współczynnik częstości (IRR, ang. incidence rate ratio) wraz z 95% przedziałami ufności (CI) na korzyść interwencji lub komparatora. Krwawienia spontaniczne – in. samoistne. ABR, roczny wskaźnik epizodów krwawień

Wyniki dla schematu profilaktyki, efanezoktokogu alfa vs emicizumab 1x na 2 tyg. (z uprzednim leczeniem na żądanie)

Poddano też analizie skuteczność profilaktyki efanezoktokogiem alfa (1x/tydzień; grupa B, XTEND-1) z profilaktyką emicizumabem 1x na 2 tyg. (grupa B, HAVEN) w populacji pacjentów stosujących wcześniej leczenie w schemacie na żądanie. Zgodnie ze skorygowanymi wynikami MAIC, profilaktyka efanezoktokogiem alfa była związana z istotnie statystycznie niższym wskaźnikiem częstości jakiegokolwiek krwawień (ABR IRR = 0,28; 95%CI: 0,10; 0,81) w porównaniu z emicizumabem (1x na 2 tyg.). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie wskaźników częstości jakiegokolwiek leczonych krwawień, leczonych krwawień samoistnych i leczonych krwawień dostawowych.

Wyniki zbiorcze poprawy zdrowia stawów (HJHS) dla schematu profilaktyki efanezoktokog alfa vs emicizumab

Po skorygowaniu o zmienne towarzyszące, zastosowanie efanezoktokogu alfa wiązało się ze **statystycznie istotną poprawą w stosunku do wartości wyjściowej ogólnego wyniku HJHS** (MD = -2,37; 95%CI: -4,36; -0,39) i HJHS zdrowia stawów (MD = -2,06; 95%CI: -3,97; -0,14) w porównaniu z emicizumabem stosowanym 1x w tyg. i 1x na 2 tyg. Szczegóły zostały przedstawione na rysunku poniżej.



Rysunek 4. Porównanie wyników HJHS dla efanezoktokog alfa vs emicizumab (1x na tydzień lub 2 tyg.; zagregowane grupy A, B i D; HAVEN 3) w populacji pacjentów ≥ 12 r.ż. z ciężką hemofilią A, wg Álvarez Román 2024
Wykres pochodzi z AKL wnioskodawcy. Oś X przedstawia średnią różnicę (MD) wraz z 95% przedziałami ufności (CI) na korzyść interwencji lub komparatora. HJHS, Hemophilia Joint Health Score

Mimo że analiza MAIC Álvarez Román 2024 wskazuje na korzystniejsze wyniki dla wnioskowanej technologii – efanezoktokogu alfa w porównaniu z emicizumabem, to ograniczenia metodyczne wynikające z samego charakteru porównania pośredniego (w tym brak wspólnego ramienia porównawczego, niepełne dopasowanie populacji, różnice w czasie obserwacji, niska efektywna wielkość próby oraz częściowy brak istotności statystycznej) mogą powodować, że wyniki te powinny być traktowane jako hipoteza wymagająca dalszej weryfikacji, a nie jako przesłanka do jednoznacznych wniosków o wyższości jednej terapii nad drugą.

4.2.1.4. Wyniki porównań pośrednich efanezoktokog alfa vs czynniki VIII

W związku z brakiem bezpośredniego porównania stosowania efanezoktokogu alfa względem preparatów czynnika VIII (FVIII) w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim **Klamroth 2024** oraz nieopublikowanego przeglądu systematycznego wnioskodawcy z niezakotwiczonym porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji (MAIC) – **SOBI 2024**.

Porównanie pośrednie Klamroth 2024

Celem przeglądu systematycznego i porównania MAIC (**Klamroth 2024**) była ocena skuteczności profilaktyki efanezoktokogiem alfa względem zatwierdzonych koncentratów czynnika VIII (FVIII) o standardowym (SHL) i przedłużonym czasie półtrwania (EHL) u nastolatków (≥ 12 lat) oraz dorosłych z ciężką hemofilią A. Podobnie jak w przypadku porównania pośredniego Álvarez Román 2024, w zakresie terapii efanezoktokogiem alfa wykorzystano indywidualne dane pacjentów z badania XTEND-1. W przypadku komparatora, tj. preparatów FVIII, wykorzystano zagregowane dane porównawcze pochodzące z:

- 3 badań dot. oktokogu alfa (FVIII SHL): Valentino 2012 dla preparatu Advate oraz LEOPOLD I i II dla preparatu Kovaltry;
- 2 badań dot. rurioktokogu alfa pegol (FVIII EHL): PROLONG-ATE oraz PROPEL dla preparatu Adynovate; oraz
- pojedynczych badań dla pozostałych FVIII EHL, tj. efmoroktokogu alfa (A-LONG dla preparatu Elocate/Elocta), turoktokogu alfa pegol (PATHFINDER 2 dla preparatu Esperoct) oraz damoktokogu alfa pegol (PROTECT VIII dla preparatu Jivi).

Wnioskodawca w analizie klinicznej odnosi się **jedynie** do wyników w zakresie porównania wnioskowanej technologii z wybranym, w jego opinii **najbardziej reprezentatywnym komparatorem, tj. FVII SHL – oktokogiem alfa**.

Należy podkreślić, że **populacją docelową porównania są pacjenci ≥ 12 r.ż., zarówno nastolatkowie, jak i dorośli** z potwierdzoną ciężką hemofilią A, bez obecnych inhibitorów i z wcześniejszą profilaktyką lub leczeniem

na żądanie. **W związku z szerszą populacją niż wnioskowana (uwzględnienie populacji dorosłych), wyniki danego porównania należy traktować z ostrożnością.**

Charakterystyki wyjściowe pacjentów zostały odpowiednio dopasowane pod względem wieku, masy ciała i historii krwawień (agregowane dane porównawcze vs dane indywidualne z XTEND-1). Punktem końcowym uwzględnionym w porównaniu był głównie roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR; jakichkolwiek, leczonych, samoistnych i dostawowych) oraz odsetek pacjentów bez krwawień (jakichkolwiek, leczonych, samoistnych i dostawowych). Wyniki oceniane w każdym badaniu zostały podsumowane dla pacjentów leczonych w schemacie na żądanie przed udziałem w badaniu oraz dla mieszanej populacji pacjentów leczonych przed udziałem w badaniu w schemacie profilaktycznym i/lub na żądanie.

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

Wyniki porównania efanezoktokog alfa vs oktokog alfa (FVIII SHL)

Zastosowanie efanezoktokogu alfa w populacji pacjentów z hemofilią A (≥ 12 lat) wiązało się z **istotnie statystyczną niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych/nieleczonych) a także leczonych krwawień**, w porównaniu z dwoma analizowanymi schematami stosowania oktokogu alfa (Advate; badanie Valentino 2012) w ramach profilaktyki co 2 dzień, jak i w schemacie profilaktycznym dopasowanym do farmakokinetyki co 3 dzień.

W przypadku porównania wnioskowanej technologii względem stosowania oktokogu alfa (Kovaltry, badania LEOPOLD I i II) **wykazano również istotnie statystyczną niższą częstość występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych), ale i samoistnych krwawień oraz dostawowych w ramach profilaktyki**. Szczegółowe zestawienie ww. wyników w zakresie ABR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki ABR dla porównania efanezoktokogu alfa vs oktokog alfa w ramach MAIC Klamroth 2024

Badanie	ABR (MD) [95% CI]			
	jakiegokolwiek krwawienia	lezione krwawienia	samoistne krwawienia	dostawowe krwawienia
efanezoktokog alfa vs oktokog alfa (Advate)				
Valentino 2012, schemat profilaktyczny, co 2 dzień	-2,89 [-4,91; -0,87]	-1,35 [-1,81; -0,89]	-	-
Valentino 2012, schemat profilaktyczny ^a , co 3 dzień	-3,99 [-5,72; -2,26]	-1,70 [-2,08; -1,32]	-	-
efanezoktokog alfa vs oktokog alfa (Kovaltry)				
LEOPOLD I, A i B	-2,97 [-4,28; -1,67]	-	-2,23 [-3,10; -1,35]	-2,67 [-3,85; -1,49]
LEOPOLD II, B (2x w tyg.)	-5,70 [-8,37; -3,03]	-	-4,52 [-7,14; -1,90]	-5,16 [-7,72; -2,60]
LEOPOLD II, C (3x w tyg.)	-4,30 [-6,59; -2,01]	-	-2,62 [-4,34; -0,90]	-3,53 [-5,69; -1,37]

a) schemat dostosowany do farmakokinetyki leku

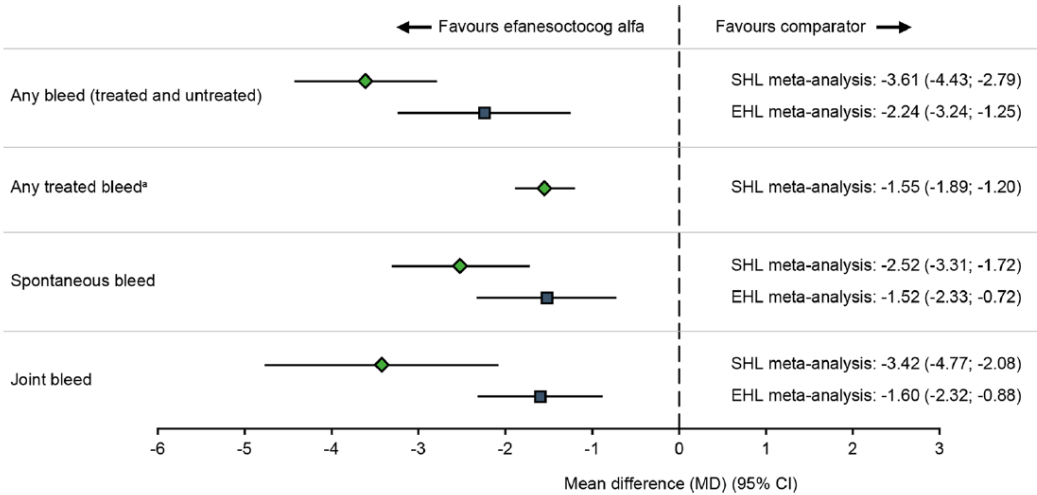
ABR, roczny wskaźnik epizodów krwawienia; CI, przedział ufności; MD, średnia różnica

Wyniki porównania efanezoktokogu alfa vs preparaty czynnika VIII SHL lub EHL

Celem przedstawienia zbiorczej oceny skuteczności efanezoktokogu alfa względem całych klas preparatów FVIII, tj. SHL i EHL, w ramach analizowanego porównania przedstawiono dodatkowo wyniki metaanalizy (z efektami losowymi), która połączyła wyniki ze wszystkich indywidualnych analiz MAIC (rysunek poniżej).

Zgodnie z wynikami ww. metaanalizy, w porównaniu z preparatami FVIII SHL, efanezoktokog alfa wiązał się z **istotnie niższą częstością występowania krwawień (zarówno leczonych, jak i jakichkolwiek), samoistnych, jak i dostawowych**. W porównaniu z terapiami EHL (jak m.in. rurioktokog alfa pegol czy efmoroktokog alfa), efanezoktokog alfa wiązał się również z **istotnie niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień oraz samoistnych i dostawowych**. Różnice te były jednak zauważalnie mniejsze niż w przypadku preparatów SHL. Dodatkowo warto dodać, że w przypadku porównania MAIC wnioskowanej technologii z analizowanymi FVIII EHL, tylko w przypadku rurioktokogu alfa pegol odnotowano nieistotną statystycznie i niewielką różnicę w zakresie

ABR dla populacji z docelowym poziomem aktywności FVIII 8-12% przy zintensyfikowanych dawkach profilaktyki (średnio 3,5x/tydzień; MD=-0,24, 95%CI:-1,22; 0,74).



Rysunek 5. Wyniki metaanalizy średnich różnic (MD) w zakresie ABR dla efanezoktokog alfa vs FVIII SHL i EHL, w publikacji Klamroth 2024

Oś X przedstawia średnią różnicę (MD) wraz z 95% przedziałami ufności (CI). *Any bleed (treated and untreated)* – jakiegokolwiek krwawienia; *Any treated bleed* – leczone krwawienia; *Spontaneous bleed* – krwawienia samoistne; *Joint bleed* – krwawienia dostawowe.

a) Badania porównawcze dla FVIII EHL, z wyjątkiem efanezoktokog alfa, nie różnicowały krwawień na leczone i jakiegokolwiek krwawienia, w metodologii konserwatywnej wszystkie dane dot. krwawienia zgłoszone w badaniach FVIII EHL przyjęto jako „jakiegokolwiek krwawienia”.

ABR, roczny wskaźnik epizodów krwawienia; FVIII EHL, czynnik VIII o wydłużonym okresie półtrwania; FVIII SHL, czynnik VIII o standardowym okresie półtrwania

Nieopublikowane porównanie pośrednie SOBI 2024

Celem nieopublikowanego przeglądu systematycznego z porównaniem MAIC – **SOBI 2024** – było porównanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa leczenia między efanezoktokogiem alfa, a zarejestrowanymi czynnikami VIII (FVIII) w populacji pediatrycznej (do 12 r.ż.) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla efanezoktokogu alfa wg ChPL Altuvoc

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie 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 Altuvoc. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej podsumowano najczęstsze (bardzo częste $\geq 1/10$ lub częste $\geq 1/100$ do $< 1/10$) działania niepożądane w formie tabelarycznej stwierdzone w badaniach klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania wymieniono począwszy od najcięższych. Wśród bardzo częstych działań wymieniano głównie ból głowy i bóle stawów.

Nie obserwowano żadnych specyficznych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami z populacji dzieci i młodzieży a pacjentami dorosłymi.

Tabela 18. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa wg ChPL Altuvoc

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy (w tym migrena)	bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wyprysk	często
	wysypka (w tym wysypka grudkowo-plamista)	często
	pokrzywka (w tym pokrzywka grudkowa)	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	bardzo często
	ból kończyn	często
	ból pleców	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	często

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Altuvoc

Wymienione poniżej ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania Altuvoc możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza przy użyciu zmodyfikowanych testów. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne nasilenia choroby oraz okresu ekspozycji

na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest największe w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji. Ryzyko to utrzymuje się przez całe życie, chociaż występuje niezbyt często.

Znaczenie kliniczne wytwarzania inhibitorów będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym małe miana stanowią mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o dużym mianie.

Zasadniczo, wszystkich pacjentów leczonych produktami zawierającymi czynnik krzepnięcia VIII należy dokładnie monitorować pod kątem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie w kierunku obecności inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią i inhibitorami czynnika VIII.

Monitorowanie badań laboratoryjnych

Aby oszacować aktywność czynnika VIII u pacjenta, w przypadku stosowania testu chromogennego lub jednostopniowego testu krzepnięcia przy użyciu odczynnika Actin-FS wynik należy podzielić przez 2,5. Należy zauważyć, że ten czynnik konwersji stanowi jedynie wartość szacunkową.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Powikłania związane z zastosowaniem cewnika

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Altuvoc przeszukano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA (dla nazwy handlowej Altuviio).

Nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii efanezoktokogiem alfa. Na dzień 08.07.2025 r. zgłoszono 362 działania niepożądane. Większość zgłoszeń dotyczyła płci męskiej (91%) i regionu amerykańskiego (90%). Dominującą grupą wiekową wśród której raportowano ww. zgłoszenia była populacja 18-44 lat (38%). W populacji pediatrycznej w wieku 2-11 lat i 12-17 lat zareportowano odpowiednio 11% i 15% zgłoszeń działań niepożądanych leku. Z kolei poniżej 2 r.ż. odsetek ten nie przekraczał 1%.

Poniżej przedstawiono najczęściej ($\geq 5\%$) raportowane działania niepożądane wg WHO dla terapii efanezoktokogiem alfa. Największy odsetek działań niepożądanych dotyczył głównie kategorii zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami (22%), zaburzenia naczyniowe (15%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (11%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (10%).

Tabela 19. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu efanezoktokogu alfa wg bazy WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
	efanezoktokog alfa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	76 (11%)
ból	12
ból klatki piersiowej	9
dyskomfort w klatce piersiowej	6
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	154 (22%)
krwotok pourazowy	28
upadek	22

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
	efanezoktokog alfa
niewłaściwy harmonogram podawania produktu	18
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	35 (5%)
nudności	8
wymioty	7
ból brzucha	5
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	43 (6%)
krwawienie z nosa	15
duszność	13
kaszel	10
Zaburzenia naczyniowe	109 (15%)
krwotok	91
rumień	12
krwiak	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	68 (10%)
ból stawów	23
krwotok stawowy	16
obrzęk stawów	10
Zaburzenia układu nerwowego	47 (7%)
ból głowy	18
zawroty głowy	12
krwotok mózgowy	3
Zakażenia i zarażenia	34 (5%)
zapalenie nosogardła	7
COVID-19	4
grypa	4

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 08.07.2025

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) w profilaktyce pierwotnej lub wtórnej krwawień wśród dzieci z hemofilią A, w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano stosowanie leku Altuvoc z rekombinowanym czynnikiem VIII oraz lekiem Hemlibra. Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), roczny horyzont czasowy – wnioskodawca oszacował roczne koszty porównywanych interwencji oraz wpływ krwawień na jakość życia.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badań XTEND-Kids, XTEND-1 oraz porównań pośrednich (patrz rozdział 4.2.1 *Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy*). Uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu, wizyt ambulatoryjnych hospitalizacji i diagnostyki. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie Neufeld 2012 i Brennan 2013.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	Altuvoc	rek. czynnik VIII	Hemlibra
Koszt leczenia [zł]			
Efekt [QALY]	0,910	0,906	0,907
Koszt inkrementalny [zł]	-		
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,004	0,003
ICUR [zł/QALY]	-	bez RSS: 260 510 212	bez RSS: 24 270 348

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Altuvoc w miejsce rek. czynnika VIII jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 261 mln zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS. Z kolei stosowanie Altuvoc w miejsce leku Hemlibra jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi w wariancie bez uwzględniania RSS, ICUR Altuvoc vs. Hemlibra bez uwzględniania RSS wyniósł 24 mln zł. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Ceny wynikające z art. 13 ust. 3 UoR zaprezentowano w tabeli poniżej. Komparatorem z najniższym CUR jest rek. czynnik VIII.

Tabela 21. Ceny leku Altuvoc wynikające z art. 13 ust. 3 UoR

Opakowanie Altuvoc	Wnioskowana CZN	CZN z RSS	CZN z art. 13 ust. 3 UoR
250 j.m.			
500 j.m.			
1000 j.m.			
2000 j.m.			
3000 j.m.			
4000 j.m.			

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, wskaźników skuteczności leczenia czy kosztów. Do zmiany wnioskowania doszło wyłącznie w scenariuszach uwzględniających ceny komparatorów z obwieszczenia, tj. bez uwzględniania RSS dla komparatorów.

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi z uwzględnieniem zaproponowanego RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Roczny horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia i struktura modelu prawidłowe. Model czytelny i przejrzysty, działania makr prawidłowe.

Podstawowym ograniczeniem analizy wskazanym przez wnioskodawcę jest poziom wiarygodności dowodów naukowych użytych do modelowania. Dodatkowo wnioskodawca wymienia brak badań długookresowych oraz ograniczone dane dotyczące pacjentów pediatrycznych z hemofilią.

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 o wydłużonym okresie półtrwania (EHL).

W odpowiedzi na uwagi minimalne wnioskodawca podniósł, że w latach 2023-2024 w ramach przetargów centralnych kupowano jedynie oktokog alfa i aktualnie nierefundowany turoktokog alfa. Wnioskodawca podkreślił również, że aktualny przetarg obowiązuje do marca 2026 r., a jedyną ofertę złożył podmiot odpowiedzialny dla oktokogu alfa. Dodatkowo wnioskodawca wskazuje, że nie są dostępne rzeczywiste koszty innych rekombinowanych czynników VIII niż oktokog alfa. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, że należałoby przedstawić porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami, opatrując analizę ww. ograniczeniami.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej. Wnioskodawca odnalazł cztery inne analizy ekonomiczne dot. omawianego problemu decyzyjnego. Wyniki analiz są zbieżne w zakresie efektów zdrowotnych. Wnioskodawca zwraca uwagę na dominację wnioskowanej technologii w odnalezionych analizach, co wynika z uwzględnienia wyższych kosztów rek. czynników VIII.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji



6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) w profilaktyce pierwotnej lub wtórnej krwawień wśród dzieci z hemofilią A, w ramach programu lekowego.

Lek miałby być refundowany w ramach programu lekowego B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. W analizie przedstawiono wariant z oraz bez zaproponowanego RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa została określona drogą modelowania populacyjnego po uwzględnieniu:

- danych NFZ dot. liczby pacjentów z hemofilią A biorących udział w programie B.15 w latach 2017-2023 oraz w I połowie 2024 roku,

[Redacted text block]

Wnioskodawca wyodrębnił spośród pacjentów programu B.15 grupę pacjentów poniżej 2 lat, otrzymujących emicizumab. Z uwagi na preferencyjne zastosowanie emicizumabu w tej grupie i bardzo niskie prawdopodobieństwo przekwalifikowania się na inny preparat wnioskodawca przyjął, że w scenariuszu istniejącym wszyscy chorzy, którzy nie ukończyli drugiego roku życia, będą stosować emicizumab.

[Redacted text block]

Udziały

[Redacted text block]

Wszyscy spełniający kryteria włączenia do programu będą

stosować wnioskowaną terapię w scenariuszu nowym (100% udziału). Dodatkowo przyjęto, że wszyscy pacjenci z hemofilią A rozpoczynający profilaktykę w programie B.15. będą spełniać kryteria kwalifikacji zastosowania wnioskowanej technologii.

Koszty

W analizie uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich. W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku AE.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Scenariusz nowy				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszt leku Altuvoc				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny			93 783 110	89 689 948
Prawdopodobny			122 790 498	109 389 990
Maksymalny			158 710 410	145 640 960

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Altuvoc spowoduje wzrost wydatków NFZ o 122,8 mln zł w I roku i o 109,4 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wg założeń wnioskodawcy wszyscy pacjenci z populacji docelowej, w scenariuszu nowym będą stosować wnioskowaną terapię. Eksperti, do których zwróciła się Agencja z prośbą o opinię także wskazywali, że odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana w wyniku refundacji to 90-100%. Jednocześnie pacjenci spełniający kryterium włączenia do programu w zakresie trudnego dostępu żylnego, ze względu na podskórną formę emicizumabu mogą być włączani i/lub preferować przyjmowanie emicizumabu.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W związku z procedowaniem w Agencji wniosku dla emicizumabu w rozszerzonym wskazaniu oraz jego podskórnej formie można przypuszczać, że wnioskowana terapia nie wyprze z rynku emicizumabu w takim stopniu, w jakim zakłada wnioskodawca.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów uniemożliwiających działanie modelu.

Ograniczenia analizy

Wnioskodawca w scenariuszu nowym przyjmuje, że emicizumab będą stosowały tylko dzieci do 2 roku życia, które rozpoczęły już terapię tym lekiem i u których mało prawdopodobne jest przekwalifikowanie na wnioskowaną technologię (brak zmiany leczenia do ukończenia 2 roku życia). Zgodnie z obowiązującym programem lekowym emicizumabem mogą być leczeni nie tylko pacjenci do ukończenia 2 r.ż., ale także pacjenci pediatryczni bez ograniczeń wiekowych z trudnym dostępem dożylnym (definiowanym jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu), nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe oraz pacjenci, u których występują co najmniej trzy udokumentowane krwawienia rocznie wymagających leczenia czynnikiem VIII, pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII. Aktualnie wg danych NFZ emicizumab jest stosowany u 46 osób.

Dodatkowo, aktualnie w Agencji procedowany jest wniosek dla emicizumabu dotyczący rozszerzenia jego dostępności. W związku z powyższym można przypuszczać, że wnioskowana terapia nie wyprze z rynku emicizumabu w takim stopniu, w jakim zakłada wnioskodawca. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości nie testowano innych udziałów rynkowych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości. Przedstawiono 45 scenariuszy. Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji,

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				
Koszty leku Altuvoc				
Koszty inkrementalne				

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji, [REDACTED]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy				
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leku Altuvoc				
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne				
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultanci wojewódzcy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej poproszeni o opinię w zakresie proponowanego programu lekowego wskazują, że w zakresie „określenia czasu leczenia w programie” warto rozważyć **dożywotnią obecność uczestników** (dr Mitura-Lesiuk) **lub czas nieokreślony** (prof. Balwierz i prof. Łaguna). Analitycy Agencji podkreślają jednak, że głównym założeniem proponowanego programu jest zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67). W obecnej propozycji programu wprowadzono ograniczenie wiekowe, tj. leczenie trwa do momentu ukończenia 18 r.ż. lub też pozostawienie decyzji lekarzowi prowadzącemu leczenie pacjenta. Warto dodać, że profilaktyka i leczenie hemofilii m.in. u pacjentów dorosłych uwzględnione są w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028.

Prof. Mitura-Lesiuk proponuje dodatkowo **rozszerzenie kryterium kwalifikacji** do programu o rozpoznanie umiarkowanej postaci hemofilii A.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Altuvoc (efanezoktokog alfa) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.07.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Altuvoc” oraz „efanesoctocog alfa”.

Odnaleziono sześć dokumentów wytycznych refundacyjnych: NICE 2025 (UK), ZN 2025 (Królestwo Niderlandów), CDA-AMC 2025 (Kanada), HAS 2024 (Francja), Medicinrådet 2024 (Dania, Duńska Rada Leków) oraz decyzję G-Ba 2024 (Niemcy). Wszystkie odnalezione rekomendacje były ostatecznie pozytywne dla refundacji efanezoktokogu alfa w leczeniu i profilaktyce hemofilii A, w populacji pediatrycznej. Niemieckie G-Ba 2024 podkreślało brak dodatkowej wartości terapeutycznej leku w stosunku do innych dostępnych opcji profilaktyki i leczenia, natomiast ostatecznie produkt został zrefundowany. Wytyczne kanadyjskie CDA-AMC 2025, ale i NICE 2025, ZN 2025 oraz G-Ba 2024 zwracają uwagę na niezbędne negocjacje cenowe. NICE 2025 zaznacza, że Altuvoc jest opcją leczenia i zapobiegania epizodom krwawień u osób w wieku od 2 lat z ciężką hemofilią A. Z kolei, Medicinrådet 2024 zaleca refundację efanezoktokogu alfa jako wlewu do profilaktycznego leczenia domowego dla małej grupy pacjentów z ciężką hemofilią A, którzy nie są wystarczająco chronieni przed krwawieniem przy obecnym leczeniu profilaktycznym (mając na uwadze wyższy koszt wnioskowanej interwencji niż obecnie dostępnych FVIII). Zarówno francuski HAS 2024, jak i niderlandzki ZN 2025 nie ograniczają populacji docelowej w zakresie wieku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
NICE 2025 (UK)	leczenie i zapobieganie epizodom krwawienia w hemofilii A u osób w wieku 2 lat i starszych	Rekomendacja pozytywna Efanezoktokog alfa (Altuvoc) jest zalecany jako opcja leczenia i zapobiegania epizodom krwawień u osób w wieku od 2 lat z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), tylko jeśli: • poziom aktywności czynnika VIII wynosi poniżej 1% (tj. hemofilia A ciężka), • lek jest udostępniony zgodnie z warunkami komercyjnego porozumienia. Rekomendacja ta nie wpływa na osoby, które rozpoczęły leczenie efanezoktokogiem alfa przed publikacją wytycznych. Takie leczenie może być kontynuowane na dotychczasowych zasadach finansowania, do momentu, aż pacjent i jego lekarz uznają, że należy je zakończyć. W przypadku dzieci i młodzieży – decyzja ta powinna być podejmowana wspólnie z lekarzem oraz rodzicami/opiekunami. Data wydania rekomendacji: 2 kwietnia 2025 r.
ZN 2025	leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (niedobór czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych	Rekomendacja pozytywna warunkowa Zaleca się włączenie Altuvoc (efanezoktokogu alfa) do podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego pod warunkiem, że cena netto po negocjacjach nie przekroczy ceny standardowych, refundowanych produktów czynnika VIII. Zaletą leku jest szeroka skuteczność (profilaktyka, leczenie na żądanie, leczenie okołozabiegowe) i wygodniejsze dawkowanie niż pozostałych FVIII. Nie wykazano konieczności pełnej analizy koszt-efektywności, ponieważ oceniono wartość terapeutyczną jako równoważną standardowi, tj. produktom FVIII oraz emicizumab (Hemlibra) w profilaktyce. Data wydania rekomendacji: 9 stycznia 2025 r.

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
CDA-AMC 2025 (Kanada)	leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> CDA-AMC zaleca, aby produkt zawierający substancję czynną efanezoktokog alfa (Altuviiio) był refundowany dorosłym i dzieciom chorym na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w ramach rutynowej profilaktyki zapobiegającej krwawieniom lub zmniejszającej ich częstość, leczenia i kontroli krwawień oraz okołoperacyjnego postępowania w przypadku krwawienia (profilaktyka chirurgiczna), wyłącznie jeśli spełnione są warunki podane poniżej: • pacjenci powinni być kwalifikowani zgodnie z kryteriami stosowanymi przez Canadian Blood Services w odniesieniu do innych terapii zastępczych FVIII; • cena leku powinna być negocjowana tak, by nie przekraczała rocznych kosztów programu lekowego dla obecnie refundowanych terapii FVIII w profilaktyce hemofilii A; • należy rozwiązać kwestie związane z wdrożeniem Altuviio do systemu publicznego, biorąc pod uwagę rozbieżności między szacowanym budżetem producenta a szacunkami agencji CDA-AMC (negocjacje cenowe; zbyt wysoki ICER ~4,4 mln CAD/QALY w porównaniu do terapii SHL). Data wydania rekomendacji: czerwiec 2025 r.
HAS 2024 (Francja)	leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII - FVIII) w każdym wieku	<u>Rekomendacja pozytywna</u> HAS rekomenduje refundację efanezoktokogu alfa (Altuvoc 250 j.m., 500 j.m., 750 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. i 4000 j.m.) w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Lek ten jest wskazany dla osób w każdym wieku. Wartość terapeutyczną leku Altuvoc (SMR, fr. Service Médical Rendu) określono jako ważną w leczeniu hemofilii A, natomiast terapia ta nie wykazuje klinicznej wyższości wobec istniejących już opcji leczenia (ASMR V, z fr. Amélioration du service médical rendu). Zwrócono uwagę, że wszystkie dane pochodzą z otwartych, pojedynczych badań bez randomizacji, co generuje ryzyko błędów metodologicznych. Ponadto, odnotowano brak bezpośredniego porównania z emicizumabem (Hemlibra) czy FVIII o przedłużonym okresie półtrwania (głównie analizy pośrednie). Zaobserwowano też brak udokumentowanego wpływu na jakość życia i długofalowy przebieg choroby, w porównaniu do obecnych terapii. Jak również podkreślano wymóg szczególnej ostrożności w przypadku populacji pediatrycznej < 2 r.ż., gdzie stosowanie leku opiera się na modelach farmakokinetycznych a brakuje istotnych danych klinicznych. Mimo powyższych ograniczeń Altuvoc jest wartościowym uzupełnieniem leczenia hemofilii A, zwłaszcza dla chorych, którzy potrzebują rzadszych podań. Zgodnie z HAS Altuvoc zasługuje na refundację, ale bez statusu „innowacyjnego leku”. Data wydania rekomendacji: 27 listopada 2024 r.
G-Ba 2024 (Niemcy)	leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A	<u>Brak dodatkowej korzyści klinicznej</u> Odpowiednie dossier nie zostało dostarczone G-Ba przez producenta leku, z tego też powodu uznano, że nie ma wystarczających dowodów na istnienie dodatkowego, udokumentowanego efektu terapeutycznego leku. Skutkiem tej decyzji było przypisanie leku do tzw. Festbetragsgruppe (grupy cenowej dla terapeutycznie porównywalnych leków). Decyzja ta implikuje, że ustalona cena leku będzie zbliżona do innych leków czynnika VIII, bez możliwości zastosowania wyższych kwot na podstawie dodatkowego efektu. Ostatecznie produkt ten został zakwalifikowany do refundacji. Data wydania decyzji: 2 października 2024 r.
Medicinerådet 2024 (Dania)	pacjenci poddawani profilaktyce, którzy nie są dobrze leczeni innymi preparatami FVIII	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Duńska Rada Leków zaleca refundację efanezoktokogu alfa jako wlewu do profilaktycznego leczenia domowego dla małej grupy pacjentów z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII; FVIII), którzy nie są wystarczająco chronieni przed krwawieniem przy obecnym leczeniu profilaktycznym. Rada wskazuje, że efanezoktokog alfa to nowy preparat czynnika VIII, który podawany raz w tygodniu zapewnia wyższe stężenie czynnika we krwi niż preparaty FVIII stosowane obecnie przez większość pacjentów. Wydaje się, że ww. lek chroni przed krwawieniem tak samo dobrze jak emicizumab, który jest obecnie stosowany podskóinnie u pacjentów, którzy nie są dobrze leczeni wlewami preparatów czynnika VIII kilka razy w tygodniu. Efanezoktokog alfa jest tańszy niż emicizumab, ale obecnie droższy niż preparaty FVIII, których większość pacjentów używa obecnie. Dlatego Duńska Rada Leków zaleca efanezoktokog alfa tylko pacjentom, którzy nie są odpowiednio chronieni przed krwawieniem za pomocą innych dostępnych preparatów FVIII. Data wydania rekomendacji: 23 października 2024 r.

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu); CDA-AMC, Canada's Drug Agency; FVIII, czynniki VIII; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMR (fr. Service Médical Rendu), wartość terapeutyczna leku; ZN, Zorginstituut Nederland

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania leku Altuvoc w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

Kraj	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK		
Belgia	TAK	TAK		
Bułgaria	NIE	ND		
Chorwacja	TAK	NIE		
Cypr	NIE	ND		
Czechy	ND	ND		
Dania	TAK	TAK		
Estonia	TAK	TAK		
Finlandia	ND	ND		
Francja	NIE	ND		
Grecja	NIE	NIE		
Hiszpania	TAK	TAK		
Holandia	ND	ND		
Irlandia	ND	ND		
Islandia	NIE	ND		
Liechtenstein	TAK	NIE		
Litwa	NIE	ND		
Luksemburg	TAK	NIE		
Łotwa	NIE	ND		
Malta	NIE	ND		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	TAK	NIE		
Portugalia	NIE	ND		
Rumunia	NIE	ND		
Słowacja	NIE	ND		
Słowenia	NIE	ND		
Szwajcaria	TAK	TAK		
Szwecja	NIE	ND		
Węgry	NIE	ND		
Włochy	NIE	ND		

ND, nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Altuvoc (efanezotokog alfa) jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu w 7 krajach (tj. Austrii, Chorwacji, Danii, Estonii, Hiszpanii, Niemczech i Szwajcarii) spośród 30 krajów UE i EFTA.

Należy zaznaczyć, że w większości krajów UE/EFTA oceniany lek nie jest dostępny.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.06.2025 r., znak PLR.4500.852.2025.15.WMO / PLR.4500.853.2025.13.WMO / PLR.4500.854.2025.13.WMO / PLR.4500.855.2025.13.WMO / PLR.4500.856.2025.13.WMO / PLR.4500.857.2025.13.WMO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał oktokog alfa (rekombinowany czynnik VIII) i emicizumab. Wnioskodawca wykluczył niestosowane w praktyce preparaty osoczo pochodne.

Zgodnie z aktualną treścią obwieszczenia MZ ws. wykazu refundowanych leków, wśród potencjalnych technologii alternatywnych we wnioskowanym wskazaniu znajdują się też inne preparaty czynnika VIII, jak np. efmoroktokog alfa, moroktokog alfa i rurioktokog alfa pegol. Wnioskodawca pominął ww. refundowane rekombinowane czynniki VIII. 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 o wydłużonym okresie półtrwania (EHL).

W odpowiedzi na uwagi minimalne wnioskodawca podniósł, że w latach 2023-2024 w ramach przetargów centralnych kupowano jedynie oktokog alfa i aktualnie nierefundowany turotokog alfa. Wnioskodawca podkreślił również, że aktualny przetarg obowiązuje do marca 2026 r., a jedyną ofertę złożył podmiot odpowiedzialny dla oktokogu alfa. Dodatkowo wnioskodawca wskazuje, że nie są dostępne rzeczywiste koszty innych rekombinowanych czynników VIII niż oktokog alfa. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, że należałoby przedstawić porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami, opatrując analizę ww. ograniczeniami.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy klinicznej włączono dwa badania rejestracyjne dla efanezoktokogu alfa w populacji z ciężką hemofilią A, tj. XTEND-Kids (pacjenci <12 r.ż.) i XTEND-1 (pacjenci ≥12 r.ż.), trzy porównania pośrednie MAIC dot. efanezoktokogu alfa vs emicizumab – Alvarez Roman 2025 i efanezoktokogu alfa vs czynniki VIII (FVIII, w tym oktokog alfa) – Klamroth 2024 i SOBI 2024. Włączono również 2 badania pierwotne o niższej wiarygodności, tj. jednoramienna badanie I fazy Lissitchkov 2023 dla porównania farmakokinetyki trzech FVIII, w tym wnioskowanej technologii oraz opis pojedynczego przypadku 19-mies. pacjenta z ciężką hemofilią A – Mistretta 2024, jak również analizę zbiorczą Bhagunde 2022 dot. modelu farmakokinetyki populacyjnej dla efanezoktokogu alfa. Zarówno badanie Lissitchkov 2023, jak i analiza zbiorcza Bhagunde 2022 wskazywały, że schematy dawkowania efanezoktokogu alfa wybrane do regularnej profilaktyki, leczenia krwawień i postępowania okołoperacyjnego są odpowiednie. Z kolei opis przypadku Mistretta 2024 wskazywał podobnie jak wyniki badań rejestracyjnych, że efanezoktokog alfa ogranicza liczbę krwawień i jest dobrze tolerowany przez pacjentów pediatrycznych (w tym przypadku ponad 1,5-rocznego dziecka).

Nie odnaleziono rzetelnych badań realizowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), natomiast wnioskowana technologia lekowa dostępna jest od niedawna, tj. od 17 czerwca 2024 r.

Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa w badaniach rejestracyjnych (XTEND-Kids i XTEND-1)

Badanie XTEND-Kids było skierowane do populacji dzieci poniżej 12 lat (n=74, gdzie większość stanowili pacjenci <6 r.ż.), a badanie XTEND-1 do populacji ≥12 r.ż. (n=159, gdzie większość stanowili pacjenci dorośli), uprzednio leczonej z powodu ciężkiej hemofilii A. Populacja wnioskowana w badaniu XTEND-1 obejmuje jedynie 16% wszystkich badanych, w związku z czym kluczowe wyniki zostały przedstawione poglądowo.

W obu badaniach terapia profilaktyczna efanezoktokogiem alfa była podawana dożylnie (.i.v.) w dawce 50 j.m./kg masy ciała (m.c.) raz w tygodniu, przez okres 52 tygodni (tj. pełny rok profilaktyki).

W badaniu XTEND-1 populację docelową przydzielono do dwóch równoległych grup leczenia (wg historii leczenia pacjenta), tj. grupy A, w której od początku realizowano profilaktykę (n=133) oraz grupę B, w której pacjenci początkowo byli leczeni na żądanie a następnie poddawani profilaktyce (n=26). Żaden z pacjentów poniżej 18 r.ż.

nie kwalifikował się do leczenia na żądanie, zatem pacjenci 12-17 lat (n=25) zostali uwzględnieni tylko w grupie A, leczenia profilaktycznego.

Skuteczność kliniczna wg XTEND-Kids

Ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę efanezoktokogu alfa (populacja FAS).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu XTEND-Kids był surogat, tj. wystąpienie rozwoju inhibitora czynnika VIII (FVIII). Nie odnotowano jednak żadnego istotnego przypadku rozwoju inhibitora FVIII (0%; 95%CI: 0; 5). Po zakończeniu leczenia nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwlekowych u żadnego z pacjentów.

Wśród kluczowych, istotnych dla problemu zdrowotnego, drugorzędowych punktów końcowych oceniano przede wszystkim roczny wskaźnik epizodów krwawień (ABR) ogółem oraz ze względu na lokalizację czy typ krwawienia. Mediana średniego ABR wyniosła 0,00 (IQR: 0; 1,02), a oszacowany średni ogólny ABR ukształtował się na poziomie 0,89 (95%CI: 0,56; 1,42) wśród wszystkich włączonych pacjentów (populacja FAS). Wśród blisko 64% badanych pacjentów pediatrycznych poniżej 12 r.ż. nie odnotowano żadnych epizodów krwawień ogółem. Mając na uwadze lokalizację i typ krwawienia, szacunkowy średni ABR dostawowych wynosił 0,59 (95%CI: 0,27; 1,28), średni ABR dla krwawień samoistnych wyniósł 0,16 (95%CI: 0,08; 0,30), a dla pourazowych wyniósł 0,44 (95%CI: 0,27; 0,70) w populacji FAS. Odsetek pacjentów bez epizodów krwawień w zależności od ich lokalizacji i typu był raportowany u blisko 75% w przypadku krwawień pourazowych, 82-84% w przypadku krwawień dostawowych i u ok. 88% w przypadku krwawień samoistnych.

Analizowano również odsetek krwawień wyleczonych jedną iniekcją leku oraz odpowiedź na leczenie, gdzie wyniki wskazują, że ok. 95% epizodów krwawień ustąpiło już po pierwszej iniekcji wnioskowanej technologii a odpowiedź na leczenie oceniano głównie jako doskonałą/dobłą. Mediana (IQR) całkowitej dawki efanezoktokogu alfa potrzebnej do zatrzymania pojedynczego krwawienia wyniosła 52,6 j.m./kg m.c. (50,0-55,8).

W zakresie występowania zmian chorobowych w stawach ocenianych wg skali Hemophilia Joint Health Score (HJHS) stwierdzono istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych pod koniec pełnego cyklu profilaktyki, a zmiana ta była bardziej dostrzegalna w grupie 6-12 lat niż u pacjentów poniżej 6 r.ż.

W zakresie oceny jakości życia pediatrycznych pacjentów, zaobserwowano redukcję średniego wyniku punktowego kwestionariusza Haemo-QoL, wskazując na istotną poprawę jakości życia badanych pacjentów, w szczególności w grupie 8-12 lat (-9,8 pkt w 52 tyg. badania w stosunku do wartości wyjściowej). Jednak znaczenie kliniczne zmian w wynikach Haemo-QoL nie zostało jeszcze jednoznacznie zdefiniowane wśród dzieci cierpiących na hemofilię A.

Skuteczność kliniczna wg XTEND-1

W związku z tym, że populacja wnioskowana stanowiła jedyne 16% wszystkich badanych uwzględnionych w badaniu XTEND-1 odniesiono się tylko do pierwszorzędownego punktu końcowego jakim była średnia wartość rocznego wskaźnika epizodów krwawień (ABR) w grupie A, tj. pełnym schemacie profilaktyki (52 tyg.). Mediana ABR wyniosła 0,00 (IQR: 0,0; 1,04), a średni ABR wyniósł 0,71 (95%CI: 0,52; 0,97), co wskazywało na istotną skuteczność efanezoktokogu alfa w zakresie leczenia profilaktycznego. W tej samej grupie A u 65% pacjentów z możliwymi do oceny danymi nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, a u 93% wystąpiły mniej niż 2 krwawienia. Dodatkowo u 80% badanych w ww. grupie (n=107), nie odnotowano żadnych epizodów krwawienia samoistnego, a u blisko 72% żadnego krwawienia do stawów (n=96).

Dodatkowo, przejście ze standardowej profilaktyki z FVIII w grupie A na profilaktykę z efanezoktokogiem alfa wiązało się z istotną statystycznie redukcją średniego ABR z 2,96 na 0,69, tj. zmniejszeniem jego wartości o 77%. Wynik ten wskazywał zatem na wyższą skuteczność efanezoktokogu alfa względem standardowo stosowanej profilaktyki. Wyniki te potwierdziły się również w zakresie krwawień w podziale na lokalizację i typ, wykazując istotną statystycznie redukcję krwawień do stawów czy krwawień samoistnych (przy czym w podgrupie leczonej wcześniej FVIII SHL redukcja ABR w wyniku zastosowania efanezoktokogu alfa była liczbowo większa niż w przypadku FVIII EHL).

Profil bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa w badaniach rejestracyjnych (XTEND-Kids i XTEND-1)

Zarówno w badaniu rejestracyjnym XTEND-Kids, jak i XTEND-1, leczenie efanezoktokogiem alfa charakteryzowało się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a zdarzenia niepożądane (AEs) były głównie łagodne. W żadnym z analizowanych badań nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem wnioskowaną technologią. Nie raportowano też żadnych doniesień związanych z wystąpieniem ciężkich reakcji alergicznych, anafilaksji lub incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W badaniu XTEND-Kids, efanezoktokog alfa wiązał się z przeważnie łagodnymi AEs a ciężkie AEs odnotowano u ok. 12% chorych dzieci (żadne z nich nie było związane z leczeniem). Wśród najczęściej raportowanych AEs

(u $\geq 5\%$ chorych) były głównie infekcje górnych dróg oddechowych, zakażenia SARS-CoV-2 oraz gorączka. Wśród AEs związanych z leczeniem zgłaszano głównie pojedyncze przypadki hematochezji, podwyższonych aminotransferaz, podwyższonego poziomu FVIII oraz antygenu VWF.

W badaniu XTEND-1, mając na uwadze, że większość pacjentów stanowiły osoby dorosłe, wśród 9% badanych odnotowano ciężkie AEs, natomiast do najczęściej występujących AEs (u $\geq 5\%$ chorych) należały bóle głowy, bóle stawów oraz upadki.

Z kolei w ChPL Altuvoc, sugerowano, że nie obserwowano żadnych specyficznych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami z populacji dzieci i młodzieży a pacjentami dorosłymi a wśród najczęstszych wymieniano bóle głowy i stawów.

Skuteczność kliniczna efanezoktokogu alfa względem emicizumabu wg porównania MAIC Álvarez Román 2024

W związku z brakiem bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania efanezoktokogu alfa vs emicizumab w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego z niezakotwiczonym porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji (MAIC) – Álvarez Román 2024. Należy podkreślić, że jest to ocena porównawcza skuteczności efanezoktokogu alfa vs emicizumabu u młodzieży (>12 r.ż.) i dorosłych z ciężką hemofilią A, pod kątem zapobiegania krwawieniom oraz poprawy zdrowia stawów. W porównaniu tym wykorzystano indywidualne dane pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa z badania XTEND-1 oraz zagregowane dane z badania HAVEN 3 dla emicizumabu.

Efekty skorygowanego porównania MAIC wskazują, że efanezoktokog alfa może zapewniać korzystną ochronę przed krwawieniami (szczególnie w zakresie jakichkolwiek krwawień i krwawień dostawowych) oraz poprawiać zdrowie stawów w porównaniu z emicizumabem. Odnotowano istotne statystycznie wyniki MAIC dla niższego ABR w zakresie jakichkolwiek krwawień, jakichkolwiek leczonych krwawień i leczonych krwawień dostawowych względem emicizumabu stosowanego 1x na tydzień, po uprzedniej profilaktyce FVIII; dla niższego ABR w zakresie jakichkolwiek krwawień względem emicizumabu stosowanego 1x w tygodniu lub co 2 tyg., po uprzednim leczeniu na żądanie; oraz dla większej poprawy zdrowia stawów oraz wyniku ogólnego w skali HJHS względem emicizumabu 1x w tygodniu, po uprzedniej profilaktyce lub leczeniu na żądanie FVIII. Nie odnotowano istotnych wyników dla ABR w zakresie leczonych krwawień spontanicznych względem emicizumabu (1x/tydzień), po uprzedniej profilaktyce FVIII (ale widoczny był trend na korzyść efanezoktokogu alfa), jak również dla ABR w zakresie jakichkolwiek leczonych krwawień, krwawień samoistnych czy dostawowych względem emicizumabu (1x na tydzień lub co 2 tyg.), po uprzednim leczeniu na żądanie (widoczny trend na korzyść efanezoktokogu alfa, za wyjątkiem krwawień samoistnych).

Mimo że analiza MAIC Álvarez Román 2024 wskazuje na korzystniejsze wyniki dla wnioskowanej technologii – efanezoktokogu alfa w porównaniu z emicizumabem, to ograniczenia metodyczne wynikające z samego charakteru porównania pośredniego (w tym brak wspólnego ramienia porównawczego, niepełne dopasowanie populacji, różnice w czasie obserwacji, niska efektywna wielkość próby oraz częściowy brak istotności statystycznej) mogą powodować, że wyniki te powinny być traktowane jako hipoteza wymagająca dalszej weryfikacji, a nie jako przesłanka do jednoznacznych wniosków o wyższości jednej terapii nad drugą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo efanezoktokogu alfa względem preparatów FVIII (w tym oktokogu alfa) wg porównań MAIC Klamroth 2024 i nieopublikowanego SOBI 2024

W związku z brakiem bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa względem preparatów czynnika VIII (FVIII) w populacji pediatrycznej z ciężką hemofilią A, uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim MAIC Klamroth 2024 oraz nieopublikowanego przeglądu systematycznego wnioskodawcy z porównaniem pośrednim MAIC SOBI 2024.

Porównanie pośrednie MAIC Klamroth 2024

Porównanie MAIC (Klamroth 2024) dotyczyło oceny skuteczności profilaktyki efanezoktokogiem alfa względem zatwierdzonych koncentratów czynnika VIII (FVIII) o standardowym (SHL) i przedłużonym czasie półtrwania (EHL) u nastolatków (≥ 12 lat) oraz dorosłych z ciężką hemofilią A. Podobnie jak w przypadku porównania pośredniego Álvarez Román 2024, w zakresie terapii efanezoktokogiem alfa wykorzystano indywidualne dane pacjentów z badania XTEND-1. Wnioskodawca w analizie klinicznej odnosi się jedynie do wyników w zakresie porównania wnioskowanej technologii z wybranym, w jego opinii najbardziej reprezentatywnym komparatorem, tj. FVII SHL – oktokogiem alfa (dane pochodzące z 3 badań: Valentino 2012 dla preparatu Advate oraz LEOPOLD I i II dla preparatu Kovaltry).

Zebrane dane wskazują, że efanezoktokog alfa zapewnia lepszą kontrolę krwawień niż oktokog alfa – zarówno w postaci Advate, jak i Kovaltry – niezależnie od schematu dawkowania. Zastosowanie efanezoktokogu alfa u pacjentów ≥ 12 lat wiązało się z istotnie statystyczną niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych/nieleczonych) a także leczonych krwawień, w porównaniu z dwoma analizowanymi schematami

stosowania oktokogu alfa (Advate; badanie Valentino 2012) w ramach profilaktyki co 2 dzień, jak i w schemacie profilaktycznym dopasowanym do farmakokinetyki co 3 dzień. W przypadku porównania wnioskowanej technologii względem stosowania oktokogu alfa (Kovaltry, badania LEOPOLD I i II) wykazano również istotnie statystyczną niższą częstość występowania jakichkolwiek krwawień (leczonych lub nieleczonych), ale i samoistnych krwawień oraz dostawowych w ramach profilaktyki.

Dodatkowo w kierunku porównania wnioskowanego leku z innymi preparatami FVIII, przedstawiono analizę zbiorczą skuteczności efanezoktokogu alfa względem całych klas preparatów FVIII, tj. SHL i EHL, w postaci metaanalizy (z efektami losowymi), ze wszystkich indywidualnych analiz MAIC. Efanezoktokog alfa wiązał się z istotnie niższą częstością występowania krwawień (zarówno leczonych, jak i jakichkolwiek), samoistnych, jak i dostawowych. W porównaniu z terapiami EHL (jak m.in. rurioktokog alfa pegol czy efmoroktokog alfa), efanezoktokog alfa wiązał się również z istotnie niższą częstością występowania jakichkolwiek krwawień oraz samoistnych i dostawowych. Różnice te były jednak zauważalnie mniejsze niż w przypadku preparatów SHL. Tylko w przypadku rurioktokogu alfa pegol odnotowano nieistotną statystycznie różnicę w zakresie ABR dla populacji z docelowym poziomem aktywności FVIII 8-12% przy zintensyfikowanych dawkach profilaktyki (średnio 3,5x/tydzień; MD=-0,24, 95%CI:-1,22; 0,74).

Wyniki tego porównania MAIC Klamroth 2024 dla efanezoktokogu alfa vs preparaty FVIII należy traktować z ostrożnością. Podobnie jak MAIC Álvarez Román 2024 charakteryzowało się szeregiem ograniczeń wpływających na wiarygodność i interpretację wyników. Wśród potencjalnych ograniczeń należy wymienić zastosowanie analizy niezakotwiczonej, ograniczona zgodność populacji pomiędzy badaniami, brak spójności w definicjach i metodach raportowania punktów końcowych, różne okresy obserwacji, i tym samym wysoki poziom heterogeniczności dla krwawień samoistnych i jakichkolwiek krwawień ogółem (np. różne strategie docelowego poziomu aktywności FVIII) oraz brak możliwości przeprowadzenia odrębnych analiz w wybranych podgrupach, np. wieku (ze względu na małą liczebność populacji poniżej 18 r.ż.).

Nieopublikowane porównanie MAIC SOBI 2024

Porównanie MAIC SOBI 2024 dotyczyło wyników skuteczności i bezpieczeństwa efanezoktokogu alfa vs zarejestrowanych preparatów FVIII w populacji pediatrycznej (do 12 r.ż.) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono wytyczne polskie PTOHD 2022, brytyjskie BSH (2020), MASAC 2022/2024 (USA) oraz międzynarodowe WFH 2020 i ISTH 2024. Jako standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania wytyczne wskazują prowadzenie długoterminowej, spersonalizowanej profilaktyki krwawień polegającej na podawaniu koncentratów czynników krzepnięcia, przede wszystkim rekombinowanego FVIII, lub koncentratów osoczo pochodnych. Alternatywą jest stosowanie emicizumabu. Wytyczne podkreślają przewagę profilaktyki nad doraźnym leczeniem krwawień.

Należy mieć na uwadze, że w dn. 17.06.2024 EMA wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu wnioskowanej terapii. W związku z powyższym wytyczne sprzed 2024 roku nie uwzględniały efanezoktokogu alfa jako leczenia rekomendowanego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Altuvoc w miejsce rek. czynnika VIII jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 261 mln zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS. Z kolei stosowanie Altuvoc w miejsce leku Hemlibra jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi w wariacie bez uwzględniania RSS, ICUR Altuvoc vs. Hemlibra bez uwzględniania RSS wyniósł 24 mln zł. Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, wskaźników skuteczności leczenia czy kosztów. Do zmiany wnioskowania doszło wyłącznie w scenariuszach uwzględniających ceny komparatorów z obwieszczenia, tj. bez uwzględniania RSS dla komparatorów.

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi z uwzględnieniem zaproponowanego RSS

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Altuvoc (efanezoktokog alfa) w profilaktyce pierwotnej lub wtórnej krwawień wśród dzieci z hemofilią A, w ramach programu lekowego.

Lek miałby być refundowany w ramach programu lekowego B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. W analizie przedstawiono wariant z oraz bez zaproponowanego RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Altuvoc spowoduje wzrost wydatków NFZ o 122,8 mln zł w I roku i o 109,4 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono sześć dokumentów wytycznych refundacyjnych: NICE 2025 (UK), ZN 2025 (Królestwo Niderlandów), CDA-AMC 2025 (Kanada), HAS 2024 (Francja), Medicinrådet 2024 (Dania, Duńska Rada Leków) oraz decyzję G-Ba 2024 (Niemcy). Wszystkie odnalezione rekomendacje były ostatecznie pozytywne dla refundacji efanezoktokogu alfa w leczeniu i profilaktyce hemofilii A, w populacji pediatrycznej. Niemieckie G-Ba 2024 podkreślało brak dodatkowej wartości terapeutycznej leku w stosunku do innych dostępnych opcji profilaktyki i leczenia, natomiast ostatecznie produkt został zrefundowany. Wytyczne kanadyjskie CDA-AMC 2025, ale i NICE 2025, ZN 2025 oraz G-Ba 2024 zwracają uwagę na niezbędne negocjacje cenowe. NICE 2025 zaznacza, że Altuvoc jest opcją leczenia i zapobiegania epizodom krwawień u osób w wieku od 2 lat z ciężką hemofilią A. Z kolei, Medicinrådet 2024 zaleca refundację efanezoktokogu alfa jako wlewu do profilaktycznego leczenia domowego dla małej grupy pacjentów z ciężką hemofilią A, którzy nie są wystarczająco chronieni przed krwawieniem przy obecnym leczeniu profilaktycznym (mając na uwadze wyższy koszt wnioskowanej interwencji niż obecnie dostępnych FVIII). Zarówno francuski HAS 2024, jak i niderlandzki ZN 2025 nie ograniczają populacji docelowej w zakresie wieku.

Uwagi do programu lekowego

Konsultanci wojewódzcy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej poproszeni o opinię w zakresie proponowanego programu lekowego wskazują, że w zakresie „określenia czasu leczenia w programie” warto rozważyć dożywotnią obecność uczestników (dr Mitura-Lesiuk) lub czas nieokreślony (prof. Balwierz i prof. Łaguna). Analitycy Agencji podkreślają jednak, że głównym założeniem proponowanego programu jest zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67). W obecnej propozycji programu wprowadzono ograniczenie wiekowe, tj. leczenie trwa do momentu ukończenia 18 r.ż. lub też pozostawienie decyzji lekarzowi prowadzącemu leczenie pacjenta. Warto dodać, że profilaktyka i leczenie hemofilii m.in. u pacjentów dorosłych uwzględnione są w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028.

Prof. Mitura-Lesiuk proponuje dodatkowo rozszerzenie kryterium kwalifikacji do programu o rozpoznanie umiarkowanej postaci hemofilii A.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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 o wydłużonym okresie półtrwania (EHL) (§ 4-6 Rozporządzenia).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 oprócz braku porównania ze wszystkimi komparatorami (patrz rozdział 11. *Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych*).

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

XTEND-Kids

Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, Simpson M, Álvarez Román MT, Carcao M, Staber JM, Dunn AL, Chou SC, d'Oiron R, Albisetti M, Demissie M, Santagostino E, Yarramaneni A, Wong N, Abad-Franch L, Gunawardena S, Fijnvandraat K; XTEND-Kids Trial Group. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2024 Jul 18;391(3):235-246.

Abstrakty konferencyjne:

Malec L, Carcao M, Mathias M i wsp. Experiences with Efanesoctocog Alfa: Exit Interviews with Caregivers of Previously Treated Patients with Hemophilia A from the XTEND-Kids Phase 3 Clinical Trial. *Blood* 2023; 42, 142 Supplement 1: 507. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper181973.html>

Malec L, Dunn A, Carcao i wsp. Treatment of Bleeding Episodes with Efanesoctocog Alfa in Children with Severe Hemophilia A in the XTEND-Kids Phase 3 Study. *Blood* 2023, 142, Supplement 1: 3993. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/3993/504146/Treatment-of-Bleeding-Episodes-with-Efanesoctocog>

Peyvandi F, Tarango C, Simpson M i wsp. Once-Weekly Efanesoctocog Alfa Prophylaxis Provided High Sustained Factor VIII Activity Levels, Independent of Blood Group, in Children <12 Years of Age with Severe Hemophilia A. *Blood* 2023, 142, Supplement 1: 506. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/506/500098/Once-Weekly-Efanesoctocog-Alfa-Prophylaxis>

Malec L, Peyvandi F, Chan A i wsp. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Previously Treated Patients <12 Years of Age with Severe Hemophilia A. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* (2023) 7 Supplement 2 Article Number: 100288.

Simoneau J, Weyand AC. Findings from the XTEND-Kids Study: Efanesoctocog Alfa for Severe Haemophilia A in Children. *US Oncol. Hematol. Rev.* 2023, 19:2: 2-3. <https://touchoncology.com/haematology/journal-articles/findings-from-the-xtend-kids-study-efanesoctocog-alfa-for-severe-haemophilia-a-in-children/>

XTEND-1

von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, Matino D, Klamroth R, Weyand AC, Jimenez-Yuste V, Nogami K, Poloskey S, Winding B, Willemze A, Knobe K; XTEND-1 Trial Group. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):310-318

DiBenedetti D, Neme D, Pan-Petes B, Willemze A, Wynn T, Kragh N, Wilson A. Patient Experience With Efanesoctocog Alfa for Severe Hemophilia A: Results From the XTEND-1 Phase 3 Clinical Study Exit Interviews. *Clin Ther.* 2024 Dec;46(12):1016-1023.

Weyand AC, Meunier S, Suzuki N, Bystrická L, Neill G, Abad-Franch L, Willemze A, Tosetto A. Treatment of Bleeding Episodes With Efanesoctocog Alfa in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A in the Phase 3 XTEND-1 Study. *Am J Hematol.* 2025 May;100(5):813-820.

Von Drygalski A, Königs C, Nagae C i wsp. Change in Hemophilia Joint Health Score (HJHS) During the Phase 3 XTEND-1 Study of Efanesoctocog Alfa in Patients With Severe Hemophilia A. *Hamostaseologie*, 2024, 44, S41-S42. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0044-1779117>

Wilson A, Kragh N, Mshijid J i wsp. Efficacy of Efanesoctocog Alfa on Pain in Patients with Hemophilia A: results from the XTEND-1 Phase 3 Clinical Trial in Previously Treated Patients with Hemophilia A. *Blood*, 2022, 140, 5610-5611. <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/5610/487226/Efficacy-of-Efanesoctocog-Alfa-on-Pain-in-Patients>

Wilson A, Mshijid J, Ayasse N i wsp. Experience with Accelerometer Physical Activity Tracking in Adults and Adolescents with Hemophilia A: Tool Validation Using Results from the XTEND-1 Efanesoctocog Alfa Phase 3 Trial. *Blood* (2023) 142 Supplement 1 (2360). <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/2360/504117/Experience-with-Accelerometer-Physical-Activity>

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)

Bhagunde P, Glatard A, Nyberg J i wsp. A repeated time to event (RTTE) model to characterize bleed risk in patients with severe hemophilia A treated with efanesoctocog alfa. *Haemophilia* (2023) 29 Supplement 1 (85). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14715>

Wilson A, Nemes L, Quon DV i wsp. Efanesoctocog alfa prophylaxis improves health-related quality of life in patients with hemophilia A: results from the XTEND-1 phase 3 study. *Haemophilia* (2023) 29 Supplement 1 (105). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14715>

Klamroth 2025 (XTEND-1 i XTEND-Kids)	Klamroth R, von Drygalski A, Hermans C, Park YS, Chan AKC, Kupesiz A, Alvarez-Román MT, Malec L, Santagostino E, Neill G, Bystrická L, Dumont J, Abad-Franch L, Fetita LS, Khoo L. Perioperative Management With Efanesoctocog Alfa in Patients With Haemophilia A in the Phase 3 XTEND-1 and XTEND-Kids Studies. <i>Haemophilia</i> . 2025 May;31(3):391-400.
Alvarez Roman 2025	Álvarez Román, M.T., Kragh, N., Guyot, P. et al. Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in Adolescent and Adult Patients With Haemophilia A Without Inhibitors. <i>Adv Ther</i> 42, 442–455 (2025). https://doi.org/10.1007/s12325-024-03031-4
Klamroth 2024	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. <i>Adv Ther</i> 2025 Jan;42(1):427-441.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

BSH 2020	BSH 2020. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.16704 [dostęp 05.07.2025]
CDA-AMC 2025	CDA-AMC 2025. Reimbursement Recommendation Efanesoctocog Alfa (ALTUVIIIIO). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/ST0840_Altuviiiio_Final_Rec_Rev.pdf [dostęp 04.07.2025]
G-Ba 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss. 2 October 2024. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V and Annex IX (Definition of Reference Price Groups) – Coagulation Factors VIII, Recombinant, Group 1, in Tier 2. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efanesoctocog alfa (Hämophilie A). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1103/ [dostęp 05.07.2025]
HAS 2024	HAS 2024. Transparency Committee's conclusions – efanesoctocog alfa ALTUVOC. https://www.has-sante.fr/icms/p_3563529/fr/altuvoc-efanesoctocog-alfa-hemophilie [dostęp 04.07.2025]
ISTH 2024	International Society on Thrombosis and Haemostasis 2024. 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. https://www.ijthjournal.org/article/S1538-7836(24)00318-0/fulltext [dostęp 05.07.2025]
MASAC 2022	MASAC 2022. MASAC Document 267 - MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis for Hemophilia A and B with and without Inhibitors. https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-267-masac-recommendation-concerning-prophylaxis-for-hemophilia-a-and-b-with-and-without-inhibitors [dostęp 05.07.2025]
MASAC 2022	MASAC 2022. MASAC Document 268 - Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors. https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-268-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors [dostęp 05.07.2025]
MASAC 2024	MASAC 2024 MASAC Document 290 - MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Selected Disorders of the Coagulation System. https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-290-masac-recommendations-concerning-products-licensed-for-the-treatment-of-hemophilia-and-selected-disorders-of-the-coagulation-system [dostęp 05.07.2025]
Medicinerådets 2024	Medicinerådets anbefaling vedr. efanesoctocog alfa til behandling af hæmofili A. 23.10.2024. https://medicineradet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e/efanesoctocog-alfa-haemofili-a [dostęp 05.07.2025]
NICE 2025	NICE. Efanesoctocog alfa for treating and preventing bleeding episodes in haemophilia A in people 2 years and over. Technology appraisal guidance. Published: 2 April 2025. www.nice.org.uk/guidance/ta1051 [dostęp 05.07.2025]
PTOHD 2022	PTOHD 2022. Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. https://ptohd.pl/wp-content/uploads/2022/11/Postepowanie_u_dzieci_i_mlodziezy_z_hemofilia_A_lub_B.pdf [dostęp 05.07.2025]

WFH 2020	WFH 2020. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf [dostęp 05.07.2025]
ZN 2025	Zorginstituut Nederland. 9.01.2025. Pakketadvies sluisgeneesmiddel efanesoctocog alfa (Altuvoc®) bij hemofilie A. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2025/01/09/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-efanesoctocog-alfa-altuvoc [dostęp 05.07.2025]
Pozostałe publikacje	
BIP AOTMiT. Wykaz TLI 2025	BIP AOTMiT. Wykaz TLI z dnia 14 marca 2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/tli/8949-wykaz-tli-2025?highlight=WyJlZmFuZXPva3Rva29nliwiYWxmYSIsImFsZmEtMmliiCjJhbGZlTjJhliwiYWxmYWwRpb2wJlCjJhbGZha2FieWRybGVtliwiYWxmYWthbGN5ZG9sZW0iCjJhbGZha2FsY3lk2xlbVx1MiAxZCIsImFsZmFyYXieWRvbHUilCjJhbGZha2xhY3lk2wiXQ== [dostęp 05.07.2025]
ChPL Altuvoc	Charakterystyka Produktu Leczniczego Altuvoc. Ostatnia data aktualizacji: 11.12.2024 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 05.07.2025]
WS.425.1.2024.22	Raport AOTMiT WS.425.1.2024.22. ALTUVOCT (efanezoktokog alfa) we wskazaniu: leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Opracowanie z dnia 5.02.2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2025/WS%20425%201%202024%2022%20TLI%20Altuvoc%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp 05.07.2025]