



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku BeneFIX (nonacog alfa)  
w ramach programu lekowego „Zapobieganie  
krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B  
(ICD-10 D 66, D67)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-27/2014

Data ukończenia: listopad 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

„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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

## Wykaz skrótów

**ABL** – (ang. – *Actual Blood Loss*) rzeczywista utrata krwi  
**AEs** – (ang. – *Adverse Events*) działania niepożądane  
**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**APTT** – (ang. – *Activated Partial Thromboplastin Time*) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji  
**BD** – brak danych  
**BT** – (ang. – *Bleeding Time*) czas krwawienia  
**BU** – (ang. – *J Bethesda Units*) jednostki w systemie Bethesda  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności  
**EACA** – (ang. – *Epsilon-aminocaproic Acid*) kwas epsilon-aminokapronowy  
**EBL** – (ang. – *Estimated Blood Loss*) szacowana utrata krwi  
**EPAR** – (ang. – *European Public Assessment Report*) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające  
**FFP** – (ang. – *Fresh Frozen Plasma*) świeżo mrożone osocze  
**FIX** – (ang. – *Factor IX*) czynnik IX  
**FU** – (ang. – *Follow-up*) okres obserwacji  
**IHIT** – Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie  
**IS** – Istotność Statystyczna  
**ITI** – (ang. – *Immune Tolerance Induction*) indukcja tolerancji immunologicznej  
**IU (j.m.)/kg** – (ang. – *International Units/Kilogram*), jednostki międzynarodowe/kilogram  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)  
**N** – liczba pacjentów  
**P** – profilaktyka  
**PCC** – (ang. – *Prothrombin Complex Concentrate*) koncentrat ludzkich czynników zespołu protrombiny  
**pdFIX** – (ang. – *Plasma-Derived Factor IX*) osoczopochodny koncentrat czynnika IX  
**PTP** – (ang. – *Previously Treated Patients*) pacjenci wcześniej leczeni  
**PUP** – (ang. – *Previously Untreated Patients*) pacjenci wcześniej nieleczeni  
**rFIX** – (ang. – *Recombinant Factor IX*) rekombinowany koncentrat czynnika IX  
**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji  
**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)  
**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)  
**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

---

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>2. Problem decyzyjny</b> .....  | <b>9</b>  |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku.....   | 9         |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ... | 10        |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....          | 12        |
| 2.4. Problem zdrowotny.....  | 12        |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....  | 17        |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....                                    | 17        |
| 2.5.2. Status rejestracyjny .....  | 17        |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....  | 18        |
| <b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....   | <b>21</b> |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne.....  | 21        |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....                       | 21        |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....                          | 30        |
| 3.1.3. Opis wybranych komparatorów .....   | 30        |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....  | 34        |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....        | 36        |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....   | 36        |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....  | 36        |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....  | 36        |
| 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....                         | 38        |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....                       | 49        |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....                            | 50        |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....   | 51        |
| 3.3.2.1. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności.....  | 63        |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....   | 63        |
| 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....   | 77        |

---

---

|   |            |
|---|------------|
| <b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>   | <b>83</b>  |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....   | 83         |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....                              | 83         |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....                            | 90         |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....   | 91         |
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....  | 92         |
| 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....          | 92         |
| 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....              | 94         |
| 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....          | 95         |
| 4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....   | 96         |
| 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....                                     | 97         |
| <b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>   | <b>97</b>  |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....              | 97         |
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                       | 100        |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....   | 101        |
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....  | 101        |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....   | 104        |
| <b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>                   | <b>106</b> |
| <b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>                                    | <b>106</b> |
| <b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b> | <b>107</b> |
| <b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>                        | <b>109</b> |
| 9.1. Rekomendacje kliniczne .....   | 109        |
| 9.2. Rekomendacje refundacyjne.....   | 113        |
| 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....  | 113        |
| <b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>                          | <b>114</b> |
| <b>11. Opinie ekspertów.....</b>  | <b>118</b> |
| <b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>  | <b>122</b> |
| <b>13. Źródła.....</b>  | <b>126</b> |

---

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| <b>14. Załączniki .....</b> | <b>128</b> |
|-----------------------------|------------|

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

03.09.2014 r.  
MZ-PLA-4610-23/JOS/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: BeneFIX (nonacog alfa)

Wnioskowane wskazanie: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. kod EAN 5909990057184: [redacted]
- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. kod EAN 5909990057191: [redacted]
- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. kod EAN 5909990057207: [redacted]
- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. kod EAN 5909990057221: [redacted]
- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m. kod EAN 5909991016654: [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

---

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Wyeth Europa Ltd, Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

**Osoczo pochodne (ludzkie) czynniki krzepnięcia IX**

Berinin P: CSL Behring GMBH, Niemcy

Immunine: Baxter AG., Niemcy

Mononine: CSL Behring GMBH, Niemcy

Octanine: Octapharma (IP) LTD, Wielka Brytania

Betafact: LFB-Biomedicaments

Nonafact: Sanquin

Źródło: Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [data dostępu: 02.10.2014]

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. kod EAN 5909990057184;
- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. kod EAN 5909990057191;
- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. kod EAN 5909990057207;
- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. kod EAN 5909990057221;
- BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m. kod EAN 5909991016654.

stosowanych w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, został przekazany do AOTM dnia 4 września 2014 r. pismem znak MZ-PLA-4610-23/JOS/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE]. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.0. Warszawa, 26 czerwca 2014 r.
- [REDAKTOWANE]. Analiza ekonomiczna. BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.0. Warszawa, 25 czerwca 2014 r.
- [REDAKTOWANE]. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.0. Warszawa, 25 czerwca 2014 r.
- [REDAKTOWANE]. J. Analiza racjonalizacyjna. BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.0. Warszawa, 25 czerwca 2014 r.

Do wniosku dołączono również m.in.: projekt opisu programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Pismem z dnia 30 września 2014 r., znak AOTM-OT-4351-27(13)/ET/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 2 października 2014 r., znak MZ-PLR-4610-451/MS/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Pfizer Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

Dnia 23 września 2014 r. do Agencji wpłynęło pismo Ministerstwa Zdrowia znak: MZ-PLR-4610-481/BR/14 przekazujące uzupełnienia do analiz złożone przez wnioskodawcę. Wnioskodawca uzupełnił w nim wszystkie niespełnione wymagania minimalne. Jako uzupełnienie przekazano analizy farmakoekonomiczne:

- BeneFIX (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

hemofilię B do 26 roku życia. Aneks do raportu HTA. Wersja 1.0

- BeneFIX (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

BeneFIX (nonacog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) nie podlegał dotychczas ocenie Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości.

W 2011 roku ocenie poddano „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”. Wśród głównych celów programu wymienia się m.in.:

- „Leczenie krwawień koncentratami rekombinowanych czynników krzepnięcia u dzieci, które nie otrzymały wcześniej preparatów krwiopochodnych, zakwalifikowanych do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach programu NFZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” oraz u dzieci nowo włączanych do leczenia, na tych samych zasadach, niezależnie od ciężkości hemofilii, od roku 2012”.
- „Zapewnienie stosowania w terapii ITI koncentratów rekombinowanych czynników VIII i IX dzieciom, które wytworzyły inhibitor przed włączeniem do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach programu NFZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, a stosowały w terapii „na żądanie” koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, od roku 2012”.

Ponadto zidentyfikowano dwa dokumenty:

- Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z roku 2009, dotycząca zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego.
- Stanowisko Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych z roku 2009, dotyczące zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

W dokumentach wydanych w 2009 roku AOTM wskazuje się na brak możliwości wskazania jednej grupy czynników krzepnięcia (osoczo pochodne czy rekombinowane) jako skuteczniejszej i opłacalnej terapii.

**Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia**

| Dokumenty<br>Nr i data wydania   | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP  | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji  |
|--|---|--|
| <p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej oraz opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 95/2011 z dnia 19 września 2011r.</b></p> <p>„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”</p> | <p><b>Rada Konsultacyjna</b> wyraża pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b><br/>Profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii ma mocne podstawy patofizjologiczne i jest niewątpliwym osiągnięciem medycyny oraz wykładnikiem jakości zachodnich systemów opieki zdrowotnej. Dotychczas realizowany program („Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”) spełnia zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia – minimum niezbędne dla ratowania życia to 2 j.m. czynnika VIII/osobę/rok. W Polsce wskaźnik ten wyniósł w 2010 roku 4,7 j.m., a dzięki realizacji programu ma wzrosnąć do 6,0 j.m. w roku 2018. Ponadto program uwzględnia stanowisko Rady Konsultacyjnej z listopada 2009 r. oraz Rekomendację Prezesa AOTM z grudnia 2009 r. w sprawie świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w których to wypowiedziano się przeciwko różnicowaniu pomiędzy produktami krwiopochodnymi i rekombinowanymi, co może mieć istotny wpływ na zmniejszenie kosztów programu.</p> | <p>„Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b><br/>Profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii ma mocne podstawy patofizjologiczne i jest niewątpliwym osiągnięciem medycyny oraz wykładnikiem jakości zachodnich systemów opieki zdrowotnej. Dotychczas realizowany program („Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”) spełnia zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia – minimum niezbędne dla ratowania życia to 2 j.m. czynnika VIII/osobę/rok. W Polsce wskaźnik ten wyniósł w 2010 roku 4,7 j.m., a dzięki realizacji programu ma wzrosnąć do 6,0 j.m. w roku 2018. Ponadto program uwzględnia stanowisko Rady Konsultacyjnej z listopada 2009 r. oraz Rekomendację Prezesa AOTM z grudnia 2009 r. w sprawie świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w których to wypowiedziano się przeciwko różnicowaniu pomiędzy produktami krwiopochodnymi i rekombinowanymi, co może mieć istotny wpływ na zmniejszenie kosztów programu.</p> |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Dokumenty<br>Nr i data wydania   | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP  | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji  |
|--|---|--|
| <p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 15/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009r. oraz rekomendacja nr 46/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b> w sprawie zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia *</p> | <p><b>Rada Konsultacyjna</b> uważa za zasadną zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia: program zdrowotny NFZ - zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B z wyłączeniem różnicowania czynników krzepnięcia w zależności od technologii otrzymywania.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b><br/>Przedstawiony program terapeutyczny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia pacjentów z hemofilią A i B. Zaproponowane zmiany miały na celu dostosowanie poprzednich przepisów do obecnych warunków praktyki klinicznej i poszerzenie dostępu do oferowanych świadczeń. Jednakże, obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczopochodnymi, a różnica w bezpieczeństwie ich stosowania pozostaje nadal w sferze hipotez, natomiast ich koszty różnią się diametralnie i zmieniają się dynamicznie. Rada nie może więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników krzepnięcia jako bardziej skutecznych i opłacalnych.</p> | <p><b>Prezes Agencji</b> rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).<br/>Prezes Agencji nie rekomenduje stosowania w ramach programu czynników krzepnięcia różnicowanych w zależności od technologii ich otrzymywania.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b><br/>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznaje, iż przedstawiony program zdrowotny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia pacjentów z hemofilią A i B.<br/>Zaproponowane zmiany miały na celu dostosowanie poprzednich przepisów do obecnych warunków praktyki klinicznej i poszerzenie dostępu do oferowanych świadczeń. Jednakże, obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczopochodnymi, a różnica w bezpieczeństwie ich stosowania pozostaje nadal w sferze hipotez, natomiast ich koszty różnią się diametralnie i zmieniają się dynamicznie.<br/>Nie można więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników krzepnięcia, jako bardziej skutecznej i opłacalnej.</p> |

\* Rekomendacja / stanowisko pozytywne dla zmian oprócz jednej: negatywna rekomendacja Prezesa oraz stanowisko Rady dotyczą zmiany zasady stosowania czynników krzepnięcia, która mówi, że chorzy leczeni dotychczas czynnikami osoczopochodnymi oraz leczeni w ramach profilaktyki wtórnej, a także potrzebujący osłony przy zakładaniu centralnego dostępu żylnego, otrzymują czynniki osoczopochodne, natomiast chorzy nowowłączani do programu, którzy wcześniej nie otrzymywali czynników osoczopochodnych, leczeni będą preparatami rekombinowanymi minimum II generacji.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 30.09.2014)

#### Dodatkowe oceny AOTM

MZ dnia 18 lipca 2013 r., pismem znak: MZ-PLA-460-19115-1/EM/13, przesało do AOTM zlecenie dotyczące dokonania analizy i wydania opinii odnośnie zasadności dokonania zmiany w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” w zakresie schematu dawkowania rekombinowanego czynnika IX w pkt. 1 Pierwotna profilaktyka krwawień ppkt 2 czynnik IX tj. „z 25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem na 30-60 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem”. Zlecenie przekazano w trybie art. 31n ust 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.).

Źródło: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/219/OPZ/OP-AOTM\\_hemofilia.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/219/OPZ/OP-AOTM_hemofilia.pdf)  
<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/379-zlc-219-2013/1420-219-2013-zlc>

MZ dnia 1 października 2014 r., pismem znak: MZ-PLA-4610-143/JOS/14, przesało zlecenie dotyczące dokonania analizy i wydania opinii odnośnie zasadności dokonania zmiany w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” w zakresie schematu dawkowania rekombinowanego czynnika IX przy założeniu centralnego dostępu żylnego w pkt. 3 „U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego” ppkt 2 „zapewnienie czynnika IX rekombinowanego do zabiegu według schematu” tj. z 30-60 jednostek międzynarodowych/kg m.c. na „Pierwsza doba: 1 dawka 100-120 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 dawka 50-70 jednostek międzynarodowych/kg m.c. Druga - szósta doba: 1 dawka: 50-70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 dawka: 50-70 jednostek międzynarodowych/kg m.c.

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

Dziewiąta - dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 60-80 jednostek międzynarodowych/kg m.c.", otrzymano dnia Rekombinowany czynnik IX, który obecnie (zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014) jest refundowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” to preparat: BeneFIX (Nonacogum alfa).

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n ust 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.).

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/764-zlc-232-2014/3454-232-2014-zlc>

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Preparaty refundowane w ramach wnioskowanego programu lekowego, należące do grupy osoczo pochodnych czynników krzepnięcia IX (Berinin P, Immunine, Mononine, Octanine F), nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 2.4. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

##### ICD-10 D 67 - Hemofilia B

Hemofilia to rzadkie, genetycznie uwarunkowane zaburzenie krzepnięcia krwi - zwane też wrodzoną skazą krwotoczną. Powoduje ją brak lub obniżenie poziomu białka osocza uczestniczącego w procesie krzepnięcia krwi. Najczęstsza postać hemofilii - hemofilia typu A, jest efektem zmniejszenia aktywności czynnika VIII, a hemofilia B - czynnika IX. Choroba ujawnia się najczęściej na przełomie 1. i 2. roku życia. Obydwa rodzaje hemofilii dziedziczą się jako cechy recesywne, sprzężone z płcią i mają taki sam obraz kliniczny. Ich różnicowanie jest możliwe tylko za pomocą badań laboratoryjnych.

Hemofilia typu B (syn. choroba Christmаса) spowodowana jest mutacjami w genie kodującym białko IX czynnika krzepnięcia w locus Xq27.1-q27.2. Hemofilia B należy do chorób sprzężonych z płcią - geny, których mutacje wywołują choroby, znajdując się na chromosomie X, co oznacza, że dotyczy głównie mężczyzn.

Źródła:

1. Windyga J.: Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, Nr 2, str. 183–199.
2. Rodziewicz J.: Właściwości lecznicze i bezpieczeństwo stosowania leków rekombinowanych, *Czasopismo aptekarskie*, nr 10, 2009

#### Etiologia i patogenezą

Hemofilia typu B jest spowodowana niedoborem czynnika IX, który stanowi 415-aminokwasową proteazę serynową, syntetyzowaną w wątrobie. Wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K. Stężenie cz. IX w osoczu jest około 50 razy większe niż stężenie cz. VIII. Czas biologicznego półtrwania cz. IX wynosi około 24 h.

Gen czynnika IX został sklonowany w 1982 r. Znajduje się on na długim ramieniu chromosomu X (Xq27), centromerycznie w stosunku do genu cz. VIII i ma wielkość 34000 bp. Opisano ponad 2100 mutacji we wszystkich regionach genu cz. IX odpowiedzialnych za wystąpienie hemofilii B, z których najczęstsze, to mutacje punktowe, a w dalszej kolejności mutacje tzw. miejsc splicingowych, przesunięcia ramki odczytu oraz duże delecje/rearanżacje. Podobnie jak w przypadku hemofilii A, wynikiem mutacji w genie cz. IX jest brak syntezy cz. IX, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka. Najbardziej niezwykłą mutacją w genie cz. IX jest mutacja w regionie promotorowym bp -23 do bp +13, której wynikiem jest hemofilia B Leyden. Ta postać hemofilii B objawia się we wczesnym dzieciństwie całkowitym brakiem cz. IX, ale w trakcie osobniczego dojrzewania aktywność cz. IX w osoczu zwiększa się, by w niektórych przypadkach trwale osiągnąć wartość prawidłową. Pojawienie się ekspresji genu w tym przypadku jest prawdopodobnie indukowane przez androgeny, lecz mechanizm tego zjawiska nie został dotąd wyjaśniony.

Źródło:

1. Windyga J., Chojnowski., Klukowska A., *Zasady postępowania w hemofilii A i B. Część I. Acta Haematologica Polonica* 2008, nr 3, str. 537–564

#### Epidemiologia

Według danych „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”, częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1/12 300 mieszkańców. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.

Źródła literaturowe podają różną częstość występowania hemofilii typu B. Według Szczeklika 2013 jest to



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

~1/100 000 osób, zaś według Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów jest to 1/30 000 męskich noworodków. Hemofilia B występuje w Polsce sześć razy rzadziej niż hemofilia typu A.

Ocenia się, że inhibitor czynnika cz. IX pojawia się u około 1,5–3% wszystkich pacjentów z hemofilią B. Inhibitor pojawia się najczęściej w dzieciństwie, po pierwszych kilkunastu dniach (mediana 11 dni) ekspozycji na koncentrat czynnika IX.

Według danych Narodowego Centrum Krwi, w 2013 roku 93 pacjentów chorych na hemofilię B (w wieku 0-26 lat) przyjmowało koncentraty czynnika IX krzepnięcia w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012 - 2018", w tym 7 pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem. 19 pacjentów w/w grupie wiekowej z hemofilią B otrzymało leczenie rekombinowanym czynnikiem IX (tabela 2 - 4).

**Tabela 2. Liczba pacjentów z hemofilią B, którym wydano koncentrat czynnika krzepnięcia IX w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012 - 2018", realizowanego przez NCK**

| Grupa wiekowa chorych | Rodzaj hemofilii          | 2013 r.    |
|-----------------------|---------------------------|------------|
| 0 - 18                | B I (postać łagodna)      | 9          |
|                       | B I + inhibitor           | 0          |
|                       | B II (postać umiarkowana) | 11         |
|                       | B II + inhibitor          | 1          |
|                       | B III (postać ciężka)     | 30         |
|                       | B III + inhibitor         | 2          |
|                       | <b>Łącznie</b>            | <b>52*</b> |
| 19-26                 | B I (postać łagodna)      | 8          |
|                       | B I + inhibitor           | 0          |
|                       | B II (postać umiarkowana) | 9          |
|                       | B II + inhibitor          | 0          |
|                       | B III (postać ciężka)     | 25         |
|                       | B III + inhibitor         | 4          |
|                       | <b>Łącznie</b>            | <b>41*</b> |

\*Dane cząstkowe nie sumują się, gdyż pacjenci w sprawozdaniach przesyłanych do RCKiK mają wykazywane różne postacie hemofilii i różne oznaczenia inhibitora. W związku z tym dane dotyczące ciężkości hemofilii mają charakter jedynie szacunkowy

**Tabela 3. Liczba pacjentów chorych na hemofilię B leczonych czynnikiem IX (osoczopochodnym i rekombinowanym) w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012 - 2018", realizowanego przez NCK**

| Grupa wiekowa chorych | Ilość pacjentów leczonych czynnikiem IX (osoczopochodnym) w roku 2013 | Ilość pacjentów leczonych czynnikiem IX (rekombinowanym) w roku 2013 |
|-----------------------|---|--|
| 0 - 18                | 35*   | 18*  |
| 19-26                 | 40  | 1  |

\* w tym jeden pacjent leczony czynnikiem osoczopochodnym i rekombinowanym

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D67 (Dziedziczny niedobór czynnika IX) w Polsce to:

- 467 chorych w 2010 roku;
- 402 chorych w 2011 roku;
- 227 chorych w 2012 roku (stan na 12.07.2012).

**Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem D66 i D67, według danych NFZ (stan na 12.07.2012)**

| Rok realizacji | Kod rozpoznania głównego ICD 10 | Liczba PESELI |
|----------------|---------------------------------|---------------|
| 2010           | D66                             | 2095          |
|                | D67                             | 467           |
|                | <b>Łącznie</b>                  | <b>2465</b>   |
| 2011           | D66                             | 2009          |
|                | D67                             | 402           |
|                | <b>Łącznie</b>                  | <b>2331</b>   |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Rok realizacji | Kod rozpoznania głównego ICD 10 | Liczba PESELI |
|----------------|---------------------------------|---------------|
| 2012           | D66                             | 1252          |
|                | D67                             | 227           |
|                | <b>Łącznie</b>                  | <b>1446</b>   |

Zgodnie z danymi NFZ do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” włączonych jest 57 pacjentów z hemofilia typu B, natomiast czynnikiem IX osoczo pochodnym i rekombinowanym leczonych jest odpowiednio 45 i 10 pacjentów.

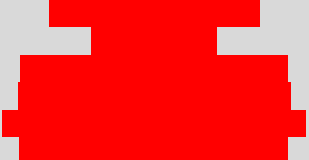
**Tabela 5. Liczba pacjentów wieku 0-18, według danych NFZ (stan na 17.10.2014)**

|   | 2013 | 2014 (styczeń – sierpień) |
|---|------|---------------------------|
| Liczba pacjentów leczonych rFIX                           | 10   | 11                        |
| Liczba pacjentów leczonych pdFIX                          | 45   | 41                        |
| Liczba pacjentów z hemofilią B w programie lekowym (0-18) | 57   | 53                        |

Źródło:

1. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”
2. Windyga J., Chojnowski., Klukowska A.: Zasady postępowania w hemofilii A i B. Część I. Acta Haematologica Polonica 2008, nr 3, str. 537–564
3. Szczeklik A. (red.): Interna Szczeklika - podręcznik chorób wewnętrznych. Choroby układu krwiotwórczego. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2013, s. 1762-1764
4. Pismo NFZ z dnia 17.10.2014 i z dnia 24.07.2012

**Tabela 6. Liczba pacjentów chorych na hemofilię typu 2 według oszacowań ekspertów klinicznych**

| Ekspert   | Zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia |                              |  |
|---|--|------------------------------|--|
|   | Zapadalność  | Chorobowość                  | Liczba/odsetek osób stosujących BeneFIX                  |
| <b>Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz</b><br>Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii                | 1:30 000 męskich noworodków  | Chorobowość 1 : 100 000 osób | Nie dysponuję takimi danymi                              |
| <b>Dr hab. n. med. Ryszard Poglód</b><br>Konsultant Krajowy w Dziedzinie Transfuzjologii Klinicznej | Do 4 nowych przypadków rocznie                                     | 1/ 100 00 mieszkańców        | Okolo 90   |
|                  | 3-4 nowych przypadków na rok                                       | 1:100 000                    | ok. 90 (dane na podstawie I. pacjentów w programie SMPT) |

### Klasyfikacja i obraz kliniczny

Krwawienia w hemofilii A i B są następstwem upośledzenia wtórnej hemostazy. Hemostaza pierwotna, tj. adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi przebiegają prawidłowo. Jednakże płytkowy czop hemostatyczny nie jest dostatecznie wzmocniony włóknikiem (fibryną), gdyż w następstwie niedoboru cz. VIII lub cz. IX nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę. Skrzep o słabej strukturze ulega łatwo rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień. Hemofilia A i B nie różnią się od siebie przebiegiem klinicznym, dlatego ich rozpoznanie opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu. Nasilenie krwawień zależy od stopnia niedoboru cz. VIII lub cz. IX. Wyróżnia się 3 postaci każdej z hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną (Tabela 7).

**Tabela 7. Klasyfikacja ciężkości hemofilii B**

| Postać             | Aktywność cz. IX                 | Główne objawy  |
|--------------------|----------------------------------|--|
| <b>Ciężka</b>      | <0,01 j.m./ml (<1% normy)        | Samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych              |
| <b>Umiarkowana</b> | 0,01 – 0,05 j.m./ml (1–5% normy) | Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych |
| <b>Łagodna</b>     | >0,05 – <0,50 j.m./ml (>5–       | Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów,  |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Postać | Aktywność cz. IX | Główne objawy            |
|--------|------------------|--------------------------|
|        | 50% normy)       | zabiegach chirurgicznych |

Najważniejszym objawem ciężkiej hemofilii są samoistne wylewy krwi do stawów. Zazwyczaj zaczynają się one pojawiać w 2–3 roku życia i najczęściej umiejscawiają się w stawach kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych. Powtarzające się krwawienia do stawów są przyczyną ich postępującego zwyrodnienia. Krwawienia mogą także umiejscawiać się w mięśniach, w jamie ustnej i tylnej ścianie gardła oraz jamach ciała. Do najgroźniejszych objawów hemofilii należą krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego. Dość częsty jest także krwiomocz. Typowe są krwawienia w następstwie urazów, a także po zabiegach operacyjnych, jeżeli przeprowadzono je bez odpowiedniej osłony hemostatycznej. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.

**Inhibitory czynnika VIII i czynnika IX** stanowią jedno z najpoważniejszych powikłań hemofilii. W ich obecności krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu z zastosowaniem koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi. Najczęściej leczenie krwawień w tej grupie chorych opiera się na stosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor (ang. *by passing agents*), których koszt wielokrotnie przewyższa cenę koncentratów czynników VIII i IX, a skuteczność jest mimo to mniejsza niż tych ostatnich w leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią bez inhibitora.

Mianem inhibitora lub krążącego antykoagulantu czynnika VIII lub czynnika IX określa się poliklonalne alloprzeciwciała, pojawiające się u części chorych na hemofilię A lub B w odpowiedzi na podawany dożylnie koncentrat cz. VIII lub cz. IX. Zatem inhibitor cz. VIII lub cz. IX u chorego na wrodzoną hemofilię nie jest powikłaniem samej choroby, lecz jej leczenia.

Inhibitor wiąże się z czynnikiem krzepnięcia i hamuje jego aktywność. W przypadku wystąpienia inhibitora zaczynają się pojawiać samoistne wylewy krwi, których w łagodnej hemofilii zazwyczaj się nie obserwuje.

Źródło:

1. Windyga J., Chojnowski., Klukowska A.: Zasady postępowania w hemofilii A i B. Część I. *Acta Haematologica Polonica* 2008, nr 3, str. 537–564
2. Windyga J., Chojnowski., Klukowska A.: Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39, Nr 3, str. 565–579
3. Windyga J.: Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, Nr 2, str. 183–199

### Diagnostyka

W przypadku podejrzenia skazy krwotocznej początkowo wykonuje się testy przesiewowe hemostazy, które obejmują oznaczenie: liczby płytek krwi, czasu krwawienia lub czasu okluzji, czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu trombinowego lub stężenia fibrynogenu.

Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych, dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego oraz wyników badań laboratoryjnych.

Źródło: Windyga J., Chojnowski., Klukowska A.: Zasady postępowania w hemofilii A i B. Część I. *Acta Haematologica Polonica* 2008, nr 3, str. 537–564

### Leczenie hemofilii B

Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym, a także skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie (ang. *on-demand*). W Tabeli 8 scharakteryzowano różne formy profilaktyki stosowanej w hemofilii.

Tabela 8. Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii

| Rodzaj profilaktyki   | Definicja   |
|---|---|
| <b>Pierwotna</b><br>(u chorych na ciężką hemofilię)         | Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika IX, rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 roku życia, w celu prewencji artropatii; czas stosowania – co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego   |
| <b>Wtórna</b><br>(u chorych na ciężką hemofilię)            | Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika IX, rozpoczęte po wystąpieniu $\geq 2$ krwawień do stawu/stawów lub w wieku $>2$ lat, w celu zmniejszenia tempa postępu artropatii; czas stosowania – co najmniej do 18 r.ż.   |
| <b>Krótkoterminowa</b><br>(u chorych na ciężką hemofilię)   | Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika IX u chorego z artropatią hemofilową, w celu: – zahamowania powtarzających się krwawień do określonego stawu (ang. <i>target joint</i> ); czas stosowania – ki ka tygodni – ki ka miesięcy – zapobiegania krwawieniom do stawów w okresie fizjoterapii |
| <b>Okołoperacyjna</b><br>(niezależnie od postaci hemofilii) | Podawanie koncentratu czynnika IX, a w łagodnej hemofilii A także desmopresyny, rozpoczęte przed operacją chirurgiczną i stosowane do zagojenia rany, w celu prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym   |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

Pacjenci, którzy rozpoczynają profilaktykę wcześniej, najpóźniej wkrótce po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu wykazują niewielkie zmiany artropatyczne w wieku dorosłym, natomiast im dłuższy jest czas opóźnienia wprowadzenia profilaktyki po pierwszym krwawieniu, tym ryzyko rozwoju artropatii jest większe.

Podstawą leczenia hemofilii B jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii stosuje się:

- liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne)
- liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane)
- 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę
- leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne

### Koncentraty czynnika IX

Koncentraty cz. IX stosowane obecnie w leczeniu chorych na hemofilię można podzielić na dwie główne grupy: produkowane z osocza krwi ludzkiej oraz rekombinowane uzyskane w hodowlach komórek ssaków takich, jak jajnika chomika chińskiego, nerki zarodka chomika chińskiego a ostatnio komórek ludzkich.

**Koncentraty osoczopochodne** muszą być aktualnie poddawane dwóm procesom mającym na celu inaktywację wirusów otoczkowych (HIV, HCV, HBV, CMV, EBV, HSV) i bezotoczkowych (HAV, Parvo B19), co łącznie z obowiązującymi nowoczesnymi technikami badania dawców krwi powoduje, że teoretyczne ryzyko przeniesienia tych wirusów jest bardzo niskie. **Rekombinowane koncentraty cz.IX** są dostępne od 1998 roku. Nie zawierają białek ludzkich, natomiast wykazują mniejszy wzrost cz.IX po podaniu w porównaniu z osoczopochodnym cz.IX, co jest związane z potranslacyjnymi różnicami między tymi preparatami. Leki rekombinowane są produktami trzeciej generacji (nie zawierają zarówno albumin ludzkich jak i zwierzęcych), co oznacza, że są wolne od patogenów, które mogłyby zawierać krew.

W Tabeli 9 przedstawiono sugerowane dawkowanie koncentratów FIX w wybranych sytuacjach klinicznych. Ponieważ dożylna wstrzyknięcie 1 j.m. FIX na 1 kg mc. powoduje wzrost aktywności FVIII w osoczu biorcy przeciętnie o 1%. Dlatego do obliczenia należynej dawki FIX stosuje się wzór :

*Dawka (j.m.)= pożądane zwiększenie aktywności FIX w osoczu biorcy (%) x masa ciała (kg)*

Częstotliwość i wielkość kolejnych dawek wynika z czasu biologicznego półtrwania FIX wstrzykniętego choremu na ciężką hemofilię B, który wynosi około 24 h. Zależnie od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia powtarza się co 12, 18 lub 24 h.

**Tabela 9. Dawki czynnika IX w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię B – wg PTHit**

| Wskazanie   | Wymagana aktywność czynnika IX (j.m./dl) (% normy)* | Dawka koncentratu (j.m./kg mc.)  | Czas leczenia (dni)  |
|---|---|----------------------------------|--|
| Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł | 40–60   | 40–60                            | 1–2, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia |
| Mięsień biodrowo-łędźwiowy:<br>– początkowo<br>– następnie  | 60–80<br>30–60                                      | 60–80<br>30–60                   | 1–2<br>3–5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka                      |
| Centralny układ nerwowy /głowa:<br>– początkowo<br>– następnie  | 60–80<br>30   | 60–80<br>30                      | 1–7<br>8–21, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka                     |
| Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi<br>– początkowo<br>– następnie                                    | 60–80<br>30   | 60–80<br>30                      | 1–7<br>8–14  |
| Krwawienie z p. pokarmowego<br>– początkowo<br>– następnie  | 60–80<br>30   | 60–80<br>30                      | 1–6<br>7–14  |
| Istotny klinicznie krwiomocz  | 40  | 40                               | 3–5  |
| Głębokie zranienia  | 40  | 40                               | 5–7  |
| Operacje chirurg.<br>– przed operacją<br>– po operacji  | 60–80<br>40–60<br>30–50<br>20–40                    | 60–80<br>40–60<br>30–50<br>20–40 | 1–3<br>4–6<br>7–14   |
| Usuwanie zębów**  | 40  | 40                               | jednorazowo przed zabiegiem  |

\*Od dnia ekstrakcji przez kolejne 7–10 dni lek antyfibrynolityczny, np. kwas traneksamowy w dawce około 10–15 mg/kg mc. co 8 h.



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

**Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem** ma dwa cele: nadrzędnym jest trwała eliminacja inhibitora, zaś doraźnym – hamowanie krwawień. Pierwszy cel udaje się osiągnąć u części chorych poprzez zastosowanie tzw. immunotolerancji. Wybór sposobu postępowania w realizacji drugiego celu zależy od miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnesticznej i stopnia nasilenia krwawienia.

Immunotolerancję (TI) stosuje się znacznie rzadziej w hemofilii B niż w hemofilii A. Ekspozycja na cz. IX wywołuje u znacznej części pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem ciężkie objawy alergiczne, które wymuszają przerwanie immunotolerancji. Dodatkowo, immunotolerancja u chorych na hemofilię B często jest wiązana zespołem nerczycowym, który w części przypadków nie ustępuje samoistnie i wymaga przewlekłego leczenia immunosupresyjnego.

Jak wspomniano, powikłaniem leczenia koncentratem czynnika VIII (rzadziej IX) jest wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko temu białku. Dane piśmiennictwa wskazują na znaczny, sięgający nawet 85%, odsetek niepowodzeń IT w hemofilii B powikłanej inhibitorem FIX. Z dostępnych opisów wynika, że zakres dawek FIX stosowanych do wywołania IT zawierał się w przedziale 43–200 j.m./kg/dzień

Źródło:

1. Windyga J., Chojnowski., Klukowska A.: Zasady postępowania w hemofilii A i B. Część I. Acta Haematologica Polonica 2008, nr 3, str. 537–564
2. Windyga J.: Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu, Acta Haematologica Polonica 2010, 41, Nr 2, str. 183–199
3. Klukowska A.: Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem, Acta Haematologica Polonica 2011, nr 3, str. 415–424

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 10. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczego

|  |  |
|--|--|
| <b>Nazwa(y),<br/>postać farmaceutyczna,<br/>droga podania, rodzaj<br/>i wielkość opakowania,<br/>EAN</b> | <b>BeneFIX</b> (Nonacog alfa), 250 j.m., kod EAN: 5909990057184<br><b>BeneFIX</b> (Nonacog alfa), 500 j.m., kod EAN: 5909990057191<br><b>BeneFIX</b> (Nonacog alfa), 1000 j.m., kod EAN: 5909990057207<br><b>BeneFIX</b> (Nonacog alfa), 2000 j.m., kod EAN: 5909990057221<br><b>BeneFIX</b> (Nonacog alfa), 3000 j.m., kod EAN: 5909991016654   |
| <b>Substancja czynna</b>   | Nonacogum alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)  |
| <b>Droga podania</b>   | BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w 0,234% roztworze chlorku sodu.<br>BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta.  |
| <b>Mechanizm działania</b>   | Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonacog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednoczynnikową, należącą do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VIII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochoodnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochoodnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne. |

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

|  |   |
|--|---|
| <b>Procedura rejestracyjna</b>   | Centralna (EMA)   |
| <b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> | 27 sierpnia 1997 (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2012)  |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>   | Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).   |
| <b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>            | Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawka leku BeneFIX może być inna niż w przypadku stosowania produktów zawierających osoczowy czynnik IX.<br>W celu uzyskania pożądanego poziomu aktywności czynnika IX, zaleca się prowadzenie dokładnego monitorowania oznaczeń aktywności tego czynnika, a obliczanie dawek i ewentualna ich modyfikacja, powinny uwzględniać aktywność czynnika IX, wskaźniki farmakokinetyczne takie |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

|   |   |
|---|---|
|   | <p>jak czas półtrwania i odzysk oraz informacje o stanie klinicznym pacjenta. Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną. Rzadko wymagane jest podawanie produktów leczniczych zawierających czynnik IX z częstotliwością większą niż raz dziennie.</p> <p><b>Leczenie na żądanie</b><br/>Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Ustalenie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała wynosi u pacjentów <math>\geq 12</math> lat średnio 0,8 j.m./dl (zakres - od 0,4 do 1,4 j.m./dl).</p> <p><b>Profilaktyka</b><br/>BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres - od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b><br/>Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia.<br/>Średnia dawka (<math>\pm</math>odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosiła 63,7 (<math>\pm 19,1</math>) j.m./kg mc, podawana w odstępach 3–7 dni. U młodszych pacjentów może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek. Podczas rutynowej profilaktyki zużycie czynnika IX u 22 pacjentów kwalifikujących się do oceny wynosiło 4607 (<math>\pm 1849</math>) j.m./kg mc na rok i 378 (<math>\pm 152</math>) j.m./kg mc na miesiąc.<br/>Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu właściwego dostosowania dawek konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i czas półtrwania. Jeżeli podczas rutynowej profilaktyki lub leczenia konieczne było wielokrotne podawanie dawek przekraczających 100 j.m./kg mc., należy rozważyć zmianę na inny produkt zawierający czynnik IX.</p> |
| <b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b> | -   |
| <b>Przeciwwskazania</b>   | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.<br>Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.   |
| <b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>  | Nie   |

Źródło: EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000139/WC500020390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf)  
ChPL BeneFIX (data dostępu 07.10.2014 r.)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 12. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

|  |  |
|--|--|
| <b>Cena zbytu netto</b>                        | <p>BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. kod EAN 5909990057184: [redacted]</p> <p>BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. kod EAN 5909990057191: [redacted]</p> <p>BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. kod EAN 5909990057207: [redacted]</p> <p>BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. kod EAN 5909990057221: [redacted]</p> <p>BeneFIX (nonacog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m. kod EAN 5909991016654: [redacted]</p> |
| <b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>     | Program lekowy   |
| <b>Poziom odpłatności</b>                      | Bezpłatnie   |
| <b>Grupa limitowa</b>                          | <b>1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinata</b>   |
| <b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b> | [redacted]   |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 13. Najważniejsze elementy uzgodnionego programu lekowego

| Nazwa programu                 | ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67)  |
|--------------------------------|---|
| Kryteria włączenia do programu | <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>1.1.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień u pacjentów od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 26 roku życia z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.<br/>Substancja czynna finansowana w ramach powyższej profilaktyki – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji.</p> <p><b>1.2.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p><b>1.3.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dla grupy określonej w ust. 1.1 – czynniki osoczo pochodne (ludzkie) oraz koncentraty rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji;</li> <li>2) dla grupy określonej w ust. 1.2 – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.</li> </ol> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>2.1.</b> Wtórna profilaktyka krwawień – jest prowadzona u pacjentów od 1 dnia życia do ukończenia 26 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.<br/>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji.</p> <p><b>2.2.</b> Zapewnienie koncentratów osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentratów rekombinowanego czynnika IX i czynnika VIII pierwszej generacji dla pacjentów, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.</p> <p><b>3. Objęcie programem wywołania tolerancji immunologicznej wszystkich chorych na hemofilię powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).</b> Finansowanie realizacji wywołania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u pacjentów do 26 roku życia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B;</li> <li>2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</li> </ol> |
| Kryteria wyłączenia z programu | Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).   |
| Dawkowanie i sposób podawania  | <p><b>1. Pierwotna profilaktyka krwawień</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czynnik VIII: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) pacjenci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</li> <li>b) pacjenci powyżej 2 roku życia. – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 - 3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy pacjentów dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</li> </ol> </li> <li>2) czynnik IX osoczo pochodny: 25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1- 2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy pacjentów dotychczas leczonych z dobrym efektem.</li> <li>3) czynnik IX rekombinowany: 30-60 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy pacjentów dotychczas leczonych z dobrym efektem.</li> </ol> <p><b>2. Wtórna profilaktyka krwawień</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czynnik VIII:</li> </ol>   |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <p>a) pacjenci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu,<br/> b) pacjenci powyżej 2 roku życia. – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu;<br/> 2) czynnik IX osoczo pochodny: 25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1- 2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy pacjentów dotychczas leczonych z dobrym efektem.<br/> 3) czynnik IX rekombinowany: 30-60 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy pacjentów dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p><b>3. Pacjenci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</b>, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:<br/> 1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8 godzin;<br/> 2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych /kg m.c., co 12 godzin;<br/> 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych /kg m.c.;<br/> 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych /kg m.c.</p> <p>Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego: 30 do 60 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B.</p>   |
| <p><b>Monitorowanie leczenia</b></p> | <p><b>1.</b> W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:<br/> 1) badania przesiewowe:<br/> a) czas krwawienia (metodą Copley'a),<br/> b) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),<br/> c) czas protrombinowy (PT),<br/> d) czas trombinowy (TT);<br/> 2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;<br/> 3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCO), XI, XII;<br/> 4) antygen czynnika von Willebranda (vWFAG);<br/> 5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);<br/> 6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR);<br/> 7) morfologia krwi.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu – inne niż wymienione w pkt. 1-7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b><br/> <b>2.1.</b> Ocena skuteczności leczenia:<br/> W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:<br/> 1) RTG stawów - nie częściej niż raz w roku,<br/> 2) USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku,<br/> 3) NMR w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</p> <p><b>2.2.</b> W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.<br/> Badania w monitorowaniu leczenia:<br/> 1) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;<br/> 2) aminotransferaza asparaginowa (AspAT) co najmniej raz w roku;<br/> 3) obecność przeciwciał anty-HBs;<br/> 4) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczających przeciwciał anty-HBs), u dodatnich przeciwciała anty-HBc i anty-HBe, DNA HBV;<br/> 5) przeciwciała anty-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;<br/> 6) przeciwciała anty-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;<br/> 7) USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;<br/> 8) badanie ogólne moczu.</p> <p><b>2.3.</b> Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest w ramach monitorowania leczenia wykonanie następujących badań:<br/> 1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),<br/> 2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</p> <p><b>2.4.</b> Oznaczanie inhibitora:<br/> 1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące, lub po każdym 10 przetoczeniach;<br/> 2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;<br/> 3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;<br/> 4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej.</p> |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

|  |  |
|--|--|
|  | <p>W przypadku niewykrycia inhibitora, kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.</p> <p>W przypadku wykrycia inhibitora, kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</li> <li>2) Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</li> </ol> <p>Przekazywanie informacji sprawozdawczo-informacyjnych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p> |
| <p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p> | <p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu</b>(dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;</li> <li>4) ukończenie 26 roku życia.</li> </ol>  |

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwawień u dzieci z hemofilią B, należą: liofilizowane koncentraty cz. IX wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne) oraz liofilizowane koncentraty cz. IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane).

Wśród koncentratów cz. IX stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu można wyróżnić: BeneFIX – rekombinowany koncentrat czynnika IX (III generacji) oraz Berinin, Betafact, Immunine, Mononine, Octanine – osoczopochodne koncentraty czynnika IX.



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Kraj / region | Organizacja, rok  | Rekomendowane interwencje  |
|---------------|---|--|
| USA           | <p align="center"><b>Medical and Scientific Advisory Council (MASAC)</b><br/>2014</p> | <p><b>Leczenie hemofilii B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rekombinowany koncentrat czynnika IX.</li> <li>2. Rekombinowany koncentrat czynnika IX o przedłużonym okresie półtrwania - wytwarzany z linii ludzkich embrionalnych komórek nerki. Jest on połączony z fragmentem Fc ludzkiej IgG, który hamuje degradację lizosomalną przez komórki śródbłonka, tym samym przedłużając okres półtrwania w krążeniu. Brak białka ludzkiego lub zwierzęcego, stosowanego w produkcji. Jest stabilizowany sacharozą, mannitolem i polisorbatem 20.</li> <li>3. Osoczopochodny koncentrat czynnika IX - dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów, ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV znacznie się zmniejszyło w porównaniu ze stosowanymi dawniej preparatami z krwi. Pozostała jednak niewielka możliwość przeniesienia wirusa z obecnie sprzedawanych produktów osoczopochodnych.</li> </ol> <p><b>Leczenie osób z inhibitorami czynnika VIII lub IX</b></p> <p>Rozwój inhibitora jest najczęstszym i najcięższym powikłaniem leczenia hemofilii. Poniżej wskazane preparaty zostały dopuszczone do obrotu w leczeniu epizodów krwawienia u osób z inhibitorami. Produkty te nie mogą być stosowane wymiennie. Wybór preparatu zależy od wielu czynników, w tym od rodzaju inhibitora (o niskiej lub wysokiej odpowiedzi), jego bieżącego miana przeciwciał, lokalizacji krwawienia czy poprzedniej odpowiedzi na te preparaty. W przypadku inhibitorów o wysokim mianie przeciwciał wywołanie tolerancji immunologicznej jest najlepszym rozwiązaniem stosowanym w celu wyeliminowania go. Zdecydowanie zaleca się konsultację z Centrum Leczenia Hemofilii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny (APCC, ang. <i>activated prothrombin complex concentrates</i>) – zawiera aktywowane czynniki IIa, VIIa i Xa. Czynniki są zdolne do omijania inhibitora czynnika VIII lub IX w celu promowania hemostazy (zatrzymania krwawienia). Substancja ta pochodzi z ludzkiego osocza i jest stosowana z oparami ciepłej pary wodnej i z nanofiltracją w celu eliminacji wirusów.</li> <li>• Rekombinowany czynnik VIIa jest wskazany do stosowania w leczeniu osób z inhibitorami czynnika VIII lub IX. Jest produkowany z komórek nerki chomika. W procesie jego produkcji stosowane są białka nie ludzkie, lecz zwierzęce. Jest stabilizowany mannitolem (produkt rekombinowany drugiej generacji). W związku z tym ryzyko transmisji wirusów ludzkich jest biskie zeru.</li> </ul> |
| bd.           | <p align="center"><b>World Federation of Hemophilia (WFH)</b><br/>2013</p>            | <p>WFH rekomenduje stosowanie osoczopochodnych wolnych od wirusów lub rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia zamiast krioprecypitatu lub osocza świeżo mrożonego w leczeniu hemofilii i innych wrodzonych skaz krwotocznych.</p> <p>W odniesieniu do dawkowania czynników krzepnięcia w leczeniu profilaktycznym poza dotychczasowym <b>protokołem Malmo (25-40 j/kg 3 x w tygodniu w hemofilii A, 2 x w tygodniu w hemofilii B) podano protokół Utrecht: 15-30 j/kg 3 x w tygodniu w hemofilii A, 2 x w tygodniu w hemofilii B</b>. Oba protokoły są poparte wynikami z długotrwałych badań klinicznych. Podkreślono, że schemat leczenia należy indywidualnie dostosować, biorąc pod uwagę wiek pacjenta, dostęp dożylny, częstość krwawień, aktywność fizyczną oraz dostępność koncentratów czynników krzepnięcia. Dodano, że u bardzo małych dzieci można rozpocząć profilaktykę od leczenia raz w tygodniu, zwiększając intensywność terapii w zależności od częstości krwawień i dostępu dożylnego. Dawki profilaktyczne najlepiej podawać rano, dostosowując schemat do dni planowanej aktywności fizycznej.</p> <p><u>Koncentraty czynnika IX (FIX):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Koncentraty FIX są leczeniem z wyboru hemofilii B.</li> <li>2) Koncentraty FIX dzielą się na dwie klasy:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Czyste koncentraty FIX, które mogą być osoczopochodne lub rekombinowane</li> <li>b. Koncentraty FIX, które zawierają także czynniki II, VII, IX i X, znane również jako koncentraty kompleksu protrombiny prothrombin complex concentrates (PCCs).</li> </ol> </li> <li>3) Stosowanie czystych koncentratów FIX jest korzystne w leczeniu hemofilii B, w przeciwieństwie do PCC, w szczególności</li> </ol>  |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Kraj / region   | Organizacja, rok  | Rekomendowane interwencje  |
|-----------------|---|--|
|                 |   | <p>w następujących przypadkach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Zabiegi chirurgiczne,</li> <li>b. Choroby wątroby,</li> <li>c. Długotrwałe leczenie w dużych dawkach</li> <li>d. Zakrzepica lub tendencja do zmian zakrzepowych</li> <li>e. Jednoczesne stosowanie leków, zwiększające potencjał trombotyczny, w tym antyfibrynolityczny.</li> </ol> <p>4) Czyste koncentraty FIX są pozbawione ryzyka zakrzepicy lub rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, <i>disseminated intravascular coagulation</i>), które mogą występować w dużych dawkach PCCs.</p> <p><u>Dawkowanie FIX:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Fiolki koncentratów FIX są dostępne w dawkach w zakresie od około 250-2000 jednostek każda.</li> <li>2) Przy nieobecności inhibitora, każda jednostka FIX na kilogram masy ciała dożylnie podnosi poziom FIX w osoczu o około 1 j.m./dl.</li> <li>3) Czas półtrwania wynosi 18-24 h.</li> <li>4) Poziom FIX w osoczu pacjenta należy zmierzyć około 15 min po podaniu koncentratu w celu weryfikacji obliczonej dawki.</li> <li>5) Rekombinowany FIX (rFIX) ma niższy odzysk niż produkty z osocza – <b>jedna jednostka FIX podana na 1kg masy ciała podniesie aktywność FIX w osoczu o około 0,8 j.m./dl u dorosłych i 0,7 j.m./dl u dzieci w wieku poniżej 15 lat.</b> Powód niższego odzysku z rFIX nie jest do końca jasny.</li> <li>6) W celu obliczenia dawki, należy pomnożyć wagę pacjenta w kilogramach przez pożądaną poziom czynnika w osoczu. Przykład:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <math>50 \text{ kg} \times 40 \text{ (j.m./dl 1 pożądaną poziom czynnika)} = 2000 \text{ jednostek pdFIX.}</math></li> <li>b. Dla rFIX, dawka wyniesie <math>2000 / 0,8 \text{ (lub } 2000 \times 1,25) = 2500 \text{ jednostek rFIX dla dorosłych i } 2000 / 0,7 \text{ (lub } 2000 \times 1,43) = 2860 \text{ jednostek rFIX dla dzieci.}</math></li> </ol> </li> <li>7) Koncentraty FIX należy podawać w powolnej, dożylniej iniekcji w ilości nie więcej niż 3 ml/min u dorosłych i 100 jednostek/minutę u małych dzieci, lub zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w ulotce informacyjnej o produkcie.</li> <li>8) Reakcje alergiczne mogą wystąpić w przypadku podawania koncentratów FIX u pacjentów z inhibitorem anty-FIX. U takich pacjentów wlewy z koncentratów FIX mogą wymagać uzupełnienia o hydrokortyzon.</li> </ol> |
| Wielka Brytania | <b>United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation (UKHCDO)</b><br>2008 | <p><b>Hemofilia B</b></p> <p>W przypadku braku dostępności koncentratu rekombinowanego, alternatywą jest osoczopochodny koncentrat czynnika IX o wysokiej czystości, powodujący mniejszą hemostatyczną aktywację niż koncentrat kompleksu protrombiny (który powinien być unikany z powodu wysokiego ryzyka zakrzepicy).</p> <p><b>Koncentraty krzepnięcia stosowane w leczeniu ostrych krwawień u pacjentów z inhibitorami.</b></p> <p>Koncentraty FIX, rekombinowany czynnik VIIa (NovoSeven) i FEIBA są wskazane do stosowania w leczeniu osób z inhibitorami czynnika VIII lub IX.</p>   |
| Polska          | <b>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)</b><br>2008        | <p><u>Podstawą leczenia hemofilii</u> jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. <b>W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii B stosuje się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liofilizowane koncentraty cz. IX wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne),</li> <li>- liofilizowane koncentraty cz. IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane),</li> <li>- 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę,</li> <li>- leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne.</li> </ul>   |
| Polska          | Polskie   | <b>Leczenie hemofilii A i B powikłanej inhibitorem</b>   |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Kraj / region | Organizacja, rok   | Rekomendowane interwencje   |
|---------------|--|---|
|               | <p><b>Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)</b><br/>2008</p>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku hemofilii B inhibitor pojawia się najczęściej w dzieciństwie, po pierwszych kilkunastu dniach (mediana 11 dni) ekspozycji na koncentrat cz. IX.</li> <li>• Każdy chory na ciężką hemofilię B, pierwsze 20 wstrzyknięć koncentratu cz. IX powinien otrzymać w warunkach szpitalnych, tak by w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej możliwe było natychmiastowe wszczęcie postępowania przeciwwstrząsowego.</li> <li>• Duże dawki koncentratu cz. VIII lub cz. IX należy rozważyć u pacjentów słabo odpowiadających na bodziec antygenowy (maksymalne miano inhibitora &lt;5 j.B./ml) oraz u pacjentów silnie odpowiadających na bodziec antygenowy, ale z aktualnie małym mianem inhibitora w przypadku nasilonych, zagrażających życiu krwawień. Leczenie powinno być monitorowane oznaczeniami aktywności cz. VIII lub cz. IX w osoczu chorego, przynajmniej raz na dobę.</li> <li>• Koncentraty omijające inhibitor (aPCC w dawce 50–100 j./kg co 6–12 h; rVIIa w dawce 90–120 µg/kg co 2–3 h albo – w przypadku krwawień do stawów – w jednorazowej dawce 270 µg/kg) są zalecane w leczeniu krwawień u pacjentów z inhibitorem o wysokim mianie niezależnie od stopnia nasilenia krwawienia, a także w przypadku aktualnie małego miana inhibitora, jeśli krwawienie nie zagraża życiu chorego.</li> <li>• Koncentrat rVIIa jest preferowany u pacjentów oczekujących na rozpoczęcie terapii wywołującej IT, a także u chorych, u których wstrzyknięcie aPCC wywołuje odpowiedź anamnesticzną.</li> <li>• W przypadku braku skuteczności koncentratów omijających inhibitor u pacjenta z hemofilią powikłaną inhibitorem o wysokim mianie, można zastosować plazmaferezę lub zewnątrzustrojową adsorpcję w celu zmniejszenia miana inhibitora do takiej wartości, przy której skuteczne będzie leczenie substytucyjne z zastosowaniem koncentratów cz. VIII lub cz. IX.</li> <li>• Antyfibrynolityki podawane systemowo można bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej z rVIIa, ale należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych preparatów z aPCC (ryzyko powikłań zakrzepowych).</li> <li>• Większe dawki rVIIa (&gt;120 µg/kg) i krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami tego leku (&lt;2 h) należy rozważyć u najmniejszych dzieci oraz w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu dawek standardowych.</li> <li>• Przyjmuje się, że maksymalna dawka dobowa aPCC nie powinna być większa niż 200 j./kg. Jednak w przypadku krwawień zagrażających życiu lub nieskuteczności dawek standardowych, można rozważyć zwiększenie dawki dobowej powyżej 200 j./kg. Należy wówczas monitorować markery uogólnionej aktywacji krzepnięcia krwi.</li> <li>• W hemofilii B powikłanej inhibitorem należy unikać koncentratów cz. IX, jeżeli po ich zastosowaniu występują silne odczyny uczuleniowe. W takiej sytuacji leczeniem z wyboru jest rVIIa, gdyż aPCC zawiera czynnik IX. Mniejszym reakcjom alergicznym można zapobiegać poprzez premedykację lekami antyhistaminowymi i kortykosteroidami.</li> <li>• Koncentrat rVIIa jest lekiem z wyboru u chorych na hemofilię B z wywiadem poważnych odczynów uczuleniowych po wstrzyknięciu cz. IX.</li> </ul> |
| Australia     | <p><b>Australian Haemophilia Centres Directors Organization (AHCDO)</b><br/>2006</p> | <p><b>Leczenie hemofilii B niepowikłanej inhibitorem</b></p> <p><b>Produkty dostępne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• koncentraty rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia (rFIX);</li> <li>• koncentraty osoczonego czynnika IX krzepnięcia (pdFIX);</li> <li>• antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy);</li> <li>• środki wspomagające.</li> </ul> <p><b>Leczenie ostrych epizodów krwawień:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rekombinowane koncentraty czynnika FIX krzepnięcia są bezpieczne i skuteczne w leczeniu krwawienia epizodów u pacjentów z hemofilią B bez inhibitorów. Ponieważ istnieje ryzyko anafilaksji, w obrębie pierwszych 50 dni leczenia z zastosowaniem rFIX, pacjentów należy uważnie monitorować i wczesna ekspozycja na koncentrat czynnika IX krzepnięcia powinna nastąpić w ośrodku umożliwiającym leczenie anafilaksji;</li> <li>• stosunek dawki rFIX do pdFIX - 6: 1 dla pacjentów w wieku ≤15 lat i 2: 1 do pacjentów w wieku powyżej 16 lat.</li> </ul> <p><b>Profilaktyka</b></p>  |



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

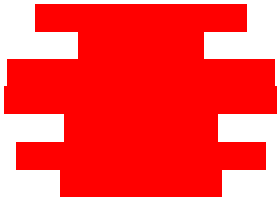


| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje  |
|---------------|------------------|--|
|               |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rFIX jest bezpieczny i skuteczny w profilaktyce u pacjentów z hemofilią B bez inhibitorów;</li> <li>• Ustalając schematy dawkowania, należy wziąć pod uwagę niższy odzysk rFIX w porównaniu do pdFIX a także zmienność osobniczą pacjentów;</li> <li>• dostęp do żyły centralne urządzenia może pomóc w regularnych infuzji czynnika.</li> </ul> <p><b>Zabiegi chirurgiczne i stomatologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rekombinacyjna FIX jest zalecany u pacjentów z hemofilią B, przed lub po procedurami chirurgicznymi;</li> <li>• kwas traneksamowy może być stosowany jako wtórna profilaktyka procedur chirurgicznych lub dentystycznych.</li> </ul> <p><b>Leczenie hemofilii B niepowikłanej inhibitorem</b></p> <p><b>Produkty dostępne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• koncentraty rekombinowanego czynnika VIIa krzepnięcia (rFVIIa);</li> <li>• koncentraty aktywowanego zespołu protrombiny (aPCCs);</li> <li>• antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy);</li> <li>• środki wspomagające;</li> <li>• koncentraty rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia (rFIX);</li> </ul> <p><b>Leczenie ostrych epizodów krwawień:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rekombinowany FVIIa jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu ostrych epizodów krwawień u pacjentów z wysokim mianem i / lub wysoką odpowiedzią inhibitora na czynnik IX</li> <li>• koncentraty aktywowanego zespołu protrombiny (aPCCs) można rozważyć w przypadku kontrolowania łagodnego ciężkiego- krwawienia u pacjentów z wysokim mianem inhibitorów. Niemniej jednak, pacjenci powinni być ściśle monitorowani odnośnie działań niepożądanych, które, choć rzadko, mogą być poważne</li> </ul> <p><b>Procedury wywoływania tolerancji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekombinowany FIX może być używany dla protokołów wywoływania tolerancji ze względu na wyższy profil bezpieczeństwa, ale stosowanie powinno być ściśle monitorowane w celu zapobiegania wystąpienia reakcji anafilaktycznej.</li> </ul> |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

**Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu hemofilia B w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

| Ekspert   | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu  | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię  | Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu   | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu  | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce  |
|---|---|--|---|--|---|
| <p><b>Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz</b><br/>Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii</p>                | <p>„W profilaktyce pierwotnej chorych na hemofilię B w postaci ciężkiej stosuje się do ukończenia 18 roku życia rekombinowany preparat czynnika IX. U innych osób stosuje się preparaty osoczo pochodne”.</p>   | <p>„Profilaktyka wtórna wylewów krwawych u osób chorych na hemofilię B za pomocą czynnika osoczo pochodnego. Znacznie zmniejszenie zużycia preparatu czynnika IX w trybie „na żądanie” o osób pomiędzy 18 a 26 rokiem życia”.</p>  | <p>„Podawanie profilaktyczne osoczo pochodnego czynnika IX”.</p>  | <p>„Podawanie profilaktyczne osoczo pochodnego czynnika IX”</p>  | <p>„Wytyczne Grupy Roboczej ds Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów sugerują stosowanie preparatów rekombinowanych w profilaktyce krwawień z przyczyny vide pkt 1 a. (Acta Haematol Pol 2008; 39: 537-564)”.</p>   |
| <p><b>Dr hab. n. med. Ryszard Poglód</b><br/>Konsultant Krajowy w Dziedzinie Transfuzjologii Klinicznej</p> | <p>„Nie mam dostępu do danych znajdujących się w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT). Dane te uzyskałem dzięki uprzejmości uprawnionych pracowników Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Marszałkowska 24.<br/>Jak dotąd , rekombinowany czynnik IX obecnie stosowany jest wyłącznie u dzieci chorych na hemofilię B, które nie przekroczyły 18 roku życia. Aby otrzymywać rekombinowany czynnik IX dziecko nie może być przedtem leczone przy użyciu osoczo pochodnego preparatu czynnika IX. Rekombinowany czynnik IX</p> | <p>„Obecnie w leczeniu hemofilii B stosowany jest zarówno osoczo pochodny jak i rekombinowany koncentrat czynnika IX. Jest wysoce prawdopodobne, że w przypadku objęcia refundacją leczenia czynnikiem IX rekombinowanym we wskazaniu jak na początku formularza, leczenie rekombinowanym czynnikiem IX stanie się terapią powszechnie stosowaną i zastąpi leczenie osoczo pochodnym czynnikiem IX”.</p> | <p>„Pomijając historyczną i zarzuconą już metodę leczenia hemofilii B przy użyciu wlewow i.v. osocza (zdecydowanie najtańsza) obecnie w leczeniu hemofilii stosuje się koncentraty czynników krzepnięcia stosownie do wytycznych World Federation of Hemophilia (WFT) z 2012 r. w których określono, że podstawowym celem opieki nad chorym na hemofilię powinno być zapobieganie i leczenie krwawień przy zastosowaniu brakującego czynnika krzepnięcia.<br/>Ceny osoczo pochodnych i rekombinowanych czynników krzepnięcia zależą od aktualnych ofert producentów i ulegają</p> | <p>„Osoczo pochodne i rekombinowane czynniki krzepnięcia wskazują zbliżoną skuteczność. Należy jednak pamiętać, że dawka czynnika rekombinowanego, aby była równoważna dawce czynnika musi być o ok. 30% większa od dawki czynnika osoczo pochodnego”.</p> | <p>„Technologią rekomendowaną pozostaje leczenie rekombinowanym czynnikiem IX. W Polsce stosowanie rekombinowanego czynnika zostało rekomendowane w opracowanych już w 2008 r zaleceniach zawartych w publikacji:<br/>Windyga J i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Acta Haematol 2008; 39:537-564”.</p> |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Ekspert   | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu   | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię  | Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu                                    | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu   | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce   |
|---|--|--|--|---|--|
|   | stosowany jest w naszym kraju u 13 dzieci. Zdecydowanie więcej, tzn. ponad 4-krotnie więcej dzieci w Polsce (60) otrzymuje profilaktycznie osoczopochodny czynnik IX".   |  | wahaniom. Leczenie osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia IX jest zwykle tańsze niż rekombinowanym". |   |  |
|    | „Aktualnie rIX jest stosowany wyłącznie u dzieci chorych na hemofilię B wcześniej nieleczonych preparatami osoczopochodnymi cz. IX, tzn. u 13 dzieci w Polsce (dane z SMPT), pozostałe dzieci w liczbie 60 leczone są profilaktycznie pdIX; w postaci ciężkiej hemofili B nie ma możliwości podania koncentratów cz. IX w leczeniu i profilaktyce. Podane powyżej liczby dotyczą dzieci do 18 roku życia”. | „Leczenie rcz. IX zastąpi leczenie pdIX”.  | „Leczenie pdIX jest tańszą technologią aktualnie w Polsce niż rcz.IX”                                | „Dwa rodzaje koncentratów, rcz.IX i pdIX są jednakowo skuteczne pod warunkiem stosowania odpowiednich dawek cz.IX”. | „Rekomendowaną technologią jest rekombinowany koncentrat cz. IX (rIX) zarówno w Polsce jak i na świecie. Windyga J i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Acta Haematol 2008; 39:537-564”. |
|  | -  | Jeśli jedynym kryterium wyboru ofert nadal będzie najniższa cena, nie należy się spodziewać całkowitego zastąpienia dotychczas stosowanych technologii (koncentraty osoczopochodnego czynnika IX krzepnięcia). | -  | -   | -  |
|  | -  | -  | -  | -   | -  |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Ekspert | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię | Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce |
|---------|--|---|---|---|--|
|         |  |   |   |   |  |

### Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (z dnia 20.09.2014 r.), w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” refundowane są koncentraty osoczopochodnych czynników IX krzepnięcia (Berinin P, Immunine, Mononine, Octanine F). Dodatkowo, w module pierwotnej profilaktyki krwawień, u nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi, refundowaną substancją czynną jest koncentrat rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia (BeneFIX).

Leki te znajdują się w katalogu B i wydawane są bezpłatnie. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu hemofilia B, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych)**

| Substancja czynna  | Nazwa, postać, dawka   | Zawartość opakowania | kod EAN       | Grupa limitowa                          | Urzędowa cena zbytu | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją* | Poziom odpłatności | Dopłata świadcze niobiorcy |
|--|--|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------|
| <b>Koncentraty osoczopochodnych czynników IX krzepnięcia</b> |  |                      |               |   |                     |                    |                              |                    |                            |
| Factor IX coagulationis humanus                              | <b>Berinin P</b> 1200, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1200 j.m. | 1 zest.              | 5909990930500 | 1091.2, Factor IX coagulationis humanus | 3028,92             | 2571,91            | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| Factor IX coagulationis humanus                              | <b>Berinin P</b> 600, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 600 j.m.   | 1 zest.              | 5909990930562 | 1091.2, Factor IX coagulationis humanus | 1514,46             | 1285,96            | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| Factor IX coagulationis humanus                              | <b>Immunine</b> 1200 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m.           | 1 zest.              | 5909990645220 | 1091.2, Factor IX coagulationis humanus | 1902,96             | 1998,11            | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| Factor IX coagulationis humanus                              | <b>Immunine</b> 600 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 600 j.m.             | 1 zest.              | 5909990643110 | 1091.2, Factor IX coagulationis humanus | 951,48              | 999,05             | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| Factor IX coagulationis humanus                              | <b>Mononine</b> , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 j.m./ml    | 1 fiol.a 5 ml        | 5909990623549 | 1091.2, Factor IX coagulationis humanus | 1379,61             | 1071,63            | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Substancja czynna   | Nazwa, postać, dawka  | Zawartość opakowania | kod EAN       | Grupa limitowa                                    | Urzędowa cena zbytu | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją* | Poziom odpłatności | Dopłata świadcze niobiorcy |
|---|---|----------------------|---------------|---|---------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------|
| Factor IX coagulationis humanus                             | <b>Mononine</b> , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.a 10 ml       | 5909990623563 | 1091.2, Factor IX coagulationis humanus           | 2759,23             | 2143,26            | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| Factor IX coagulationis humanus                             | <b>Octanine F 1000 IU</b> , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.          | 1 amp.               | 5909990799374 | 1091.2, Factor IX coagulationis humanus           | 2041,2              | 2143,26            | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| Factor IX coagulationis humanus                             | <b>Octanine F 500 IU</b> , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.            | 1 amp.               | 5909990799367 | 1091.2, Factor IX coagulationis humanus           | 1020,6              | 1071,63            | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| <b>Koncentraty rekombinowanych czynników IX krzepnięcia</b> |   |                      |               |   |                     |                    |                              |                    |                            |
| Nonacog alfa  | <b>BeneFIX</b> , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.     | 1 fiol. (+ rozp.)    | 5909990057184 | 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombine | 675                 | 708,75             | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| Nonacog alfa  | <b>BeneFIX</b> , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.     | 1 fiol. (+ rozp.)    | 5909990057191 | 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombine | 1350                | 1417,5             | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| Nonacog alfa  | <b>BeneFIX</b> , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.    | 1 fiol. (+ rozp.)    | 5909990057207 | 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombine | 2700                | 2835               | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |
| Nonacog alfa  | <b>BeneFIX</b> , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.    | 1 fiol. (+ rozp.)    | 5909990057221 | 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombine | 5400                | 5670               | B.15.                        | bezpłatne          | 0                          |

\* Załącznik B.15 Obwieszczenia MZ - program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Zgodnie z danymi NFZ w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” osoczopochodnym i rekombinowanym czynnikiem IX leczonych jest odpowiednio 10 i 45 pacjentów, co generuje koszty wynoszące odpowiednio 926 154 PLN i 4 730 278 PLN.

**Tabela 17. Koszt refundacji czynnika IX, według danych NFZ (stan na 17.10.2014)**

|                                  | 2013        | 2014 (styczeń – sierpień) |
|----------------------------------|-------------|---------------------------|
| Liczba pacjentów leczonych rFIX  | 10          | 11                        |
| Koszt refundacji rFIX            | 926 154,0   | 1 167 390,0               |
| Liczba pacjentów leczonych pdFIX | 45          | 41                        |
| Koszt refundacji pdFIX           | 4 730 278,1 | 3 097 886,3               |

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

**Tabela 18. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru**

| Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy  | Uzasadnienie wnioskodawcy   | Komentarz oceniającego   |
|--|---|--|
| Osoczopochodne czynniki krzepnięcia stosowane u dzieci w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej  | Rekomendowany w polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych<br>Finansowane w ramach programu lekowego: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)       | Spełniono wymóg ustawy określony w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) mówiący że w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną |
| Leczenie na żądanie przy zastosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia (rekombinowanych i osoczopochodnych) w populacji pacjentów powyżej 18 rż. | Rekomendowany w polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych<br>Finansowane w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018, |  |

### 3.1.3. Opis wybranych komparatorów

#### Osoczopochodne czynniki krzepnięcia

##### Immunine 1200 IU, Immunine 600 IU

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik IX krzepnięcia krwi.

Kod ATC: B02 BD 04

Wskazania do stosowania: Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

IMMUNINE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych, od dzieci w wieku powyżej 6 roku życia do osób dorosłych.

Brak jest wystarczających danych, aby zalecać stosowanie IMMUNINE u dzieci poniżej 6 roku życia.

Działania niepożądane: U pacjentów leczonych preparatami zawierającymi czynnik IX rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu podania, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój, częstoskurcz, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech). W niektórych przypadkach reakcje te przechodziły w ciężką anafilaksję, a pojawiały się w bliskim związku czasowym z rozwojem inhibitorów czynnika IX.

U pacjentów z hemofilią B z inhibitorami czynnika IX i historią reakcji alergicznych odnotowywano zespół nerczycowy po próbie indukcji tolerancji immunologicznej.

W rzadkich przypadkach obserwowano gorączkę.

Pacjenci z hemofilią B mogą wytwarzać neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko czynnikowi IX. Pojawienie się takich inhibitorów przejawia się niedostateczną odpowiedzią kliniczną. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie z ośrodkiem specjalizującym się w leczeniu hemofilii.

Istnieje potencjalne ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów czynnika IX, przy czym



w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

większe ryzyko wiąże się z preparatami o niskiej czystości. Stosowanie produktów czynnika IX o niskiej czystości związane było z przypadkami zawału serca, rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatorów tętnicy płucnej. Zastosowanie czynnika IX o wysokiej czystości rzadko związane jest z takimi działaniami niepożądanymi.

Informacje na temat bezpieczeństwa w zakresie przenoszenia czynników zakaźnych.

**Dawkowanie:** Dawkowanie oraz czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od ciężkości niedoboru czynnika IX, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.(...).

Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na danych empirycznych, że 1 j.m. czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o 0,9% aktywności prawidłowej.

Wymagana dawka jest ustalana przy użyciu następującego wzoru: Wymagana liczba jednostek= masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika IX (%) (j.m./dl) x 1,1

Dawkę i częstość podawania należy zawsze ustalać zależnie od skuteczności klinicznej w indywidualnym przypadku. Preparaty czynnika IX rzadko wymagają podania więcej niż raz dziennie (...).

(W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, zazwyczaj stosowane dawki wynoszą 20 do 40 j.m. czynnika IX/ kg masy ciała w odstępach co 3 do 4 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępu pomiędzy dawkami lub podanie wyższych dawek....).

Brak jest wystarczających danych, aby zalecać stosowanie IMMUNINE u dzieci poniżej 6 roku życia. Z tego powodu nie można zalecać dawkowania.

**Refundacja:** Preparaty Immunine 1200 IU, Immunine 600 IU są refundowane w ramach program lekowego „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67)” w grupie limitowej „1091.2, Factor IX coagulationis humanus”.

### **Berinin P 1200, Berinin P 600**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX.

**Kod ATC:** B02 BD 04

**Wskazania do stosowania:** Profilaktyka oraz leczenie krwawień u pacjentów z: hemofilią typu B (wrodzonym niedoborem IX czynnika krzepnięcia krwi).

**Działania niepożądane:** Zaburzenia układu immunologicznego: Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (wśród których występują: obrzęk naczynioruchowy, klucie i pieczenie w miejscu iniekcji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy i uderzenie krwi do głowy, uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, spadek ciśnienia tętniczego krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) bardzo rzadko były obserwowane u pacjentów leczonych produktami zawierającymi IX czynnik. W bardzo rzadkich przypadkach wymienione objawy rozwijały ciężką anafilaksję i powiązane były czasowo z powstawaniem inhibitorów IX czynnika.

Pacjenci z hemofilią typu B mogą w bardzo rzadkich przypadkach wytworzyć przeciwciała neutralizujące (inhibitory) IX czynnika krzepnięcia. Jeżeli pojawią się tego typu inhibitory, stan taki będzie objawiał się niewystarczającą reakcją na leczenie. W takich przypadkach należy się skontaktować z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Doświadczenie w stosowaniu Berinin P u wcześniej nieleczonych pacjentów, uzyskane na podstawie badań klinicznych, jest bardzo ograniczone. Z tego względu dane odnośnie przypadków występowania swoistych inhibitorów mających znaczenie kliniczne nie są dostępne.

**Zaburzenia ogólne:** W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano występowanie podwyższonej temperatury ciała.

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** Odnotowano jeden przypadek opisujący wystąpienie zespołu nerczycowego jako następstwo prób indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których występowały inhibitory IX czynnika i w wywiadzie reakcje alergiczne.

**Zaburzenia naczyniowe:** W bardzo rzadkich przypadkach, podczas stosowania produktów zawierających IX czynnik istnieje potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jest ono zwiększone przy stosowaniu produktów niskooczyszczonych. Stosowanie produktów niskooczyszczonych jest związane z występowaniem zawału mięśnia sercowego, wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Stosowanie produktów wysokooczyszczonych IX czynnika rzadko związane jest z takimi zaburzeniami.

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia u pacjentów trombocytopenii typu II, heparynozależnej (HAT Type II), kiedy liczba płytek krwi znacznie spada poniżej 100 000 na  $\mu$ l lub wynosi mniej niż 50% ich początkowej wartości. U pacjentów, u których nadwrażliwość na heparynę dotychczas nie występowała, do spadku liczby płytek krwi dochodzi zazwyczaj po 6 do 14 dniach od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów nadwrażliwych na heparynę do takiego spadku może dojść już w

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

ciągu kilku godzin od jej podania.

Do ciężkiej postaci trombocytopenii może dojść na skutek zakrzepów/zaburzeń zatorowo-zakrzepowych w tętnicach lub żyłach, koagulopatii konsumpcyjnej, której w niektórych przypadkach może towarzyszyć martwica skóry w miejscu iniekcji, wybroczyny, plamica i czarny stolec. W takich przypadkach hamujący efekt heparyny na proces krzepnięcia może ulec zmniejszeniu (tolerancja heparyny).

U pacjentów, u których doszło do wystąpienia wyżej wymienionych reakcji alergicznych podawanie Berinin P należy natychmiast przerwać. Pacjenci tacy powinni być poinformowani, że nie wolno im przyjmować w przyszłości żadnych leków zawierających heparynę.

**Dawkowanie:** Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej zależy od stopnia ciężkości niedoboru IX czynnika krzepnięcia krwi, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.(...).

Wymagana dawka jest obliczana przy pomocy następującego wzoru: Wymagana ilość jednostek = masa ciała [kg] x pożądany wzrost aktywności IX czynnika [%] (j.m./dl) x {odwrotność obserwowanej poprawy}

Dawka produktu leczniczego i częstotliwość jego podawania i czas trwania terapii powinna zawsze być indywidualnie dobrana w zależności od efektywności klinicznej u poszczególnych pacjentów. IX czynnik krzepnięcia krwi rzadko wymaga podawania więcej niż raz dziennie.(...).

W długotrwałej profilaktyce krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią B, zwykle podawane są dawki IX czynnika wynoszące 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 3 do 4 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być konieczne wyższe dawki lub krótsze przerwy między kolejnymi dawkami.(...).

Nie istnieją dane z badań klinicznych pozwalające określić dawkowanie Berinin P u dzieci.

**Refundacja:** Preparaty Berinin P 1200, Berinin P 600 są refundowane w ramach programu lekowego „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67)” w grupie limitowej „1091.2, Factor IX coagulationis humanus”.

## Mononine

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX.

**Kod ATC:** B02 BD 04

**Wskazania do stosowania:** Leczenie i profilaktyka krwawienia u pacjentów z hemofilią typu B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

**Działania niepożądane:** Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Wystąpienie zespołu nerczycowego zgłaszano jako następstwo prób indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których występowały inhibitory czynnika IX i reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

Zaburzenia naczyniowe: Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów czynnika IX, zwłaszcza w przypadku produktów o niskim stopniu oczyszczenia. Użycie produktów zawierających czynnik IX kojarzono z przypadkami wystąpienia zawału mięśnia sercowego, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej. Stosowanie wysokooczyszczonych produktów czynnika IX rzadko bywa związane z wystąpieniem tego rodzaju reakcji niepożądanych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: W rzadkich przypadkach obserwowano występowanie gorączki.

Zaburzenia układu immunologicznego: Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (do których może się zaliczyć obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i parzącego bólu lub zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, spadek ciśnienia tętniczego krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) rzadko występowały u pacjentów leczonych produktami zawierającymi czynnik IX. W niektórych przypadkach wymienione reakcje prowadziły do ciężkiej anafilaksji i powiązane były czasowo z powstawaniem inhibitorów czynnika IX.

W badaniach postmarketingowych zaobserwowano, że u pacjentów z hemofilią B może bardzo rzadko dojść do powstania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) skierowanych przeciwko czynnikowi IX. W razie pojawienia się tego rodzaju inhibitorów, odpowiedź kliniczna pacjenta może być niewystarczająca. W takich przypadkach zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. W trakcie trwania badań klinicznych u 2 z 51 (4%) nieleczonych uprzednio pacjentów (NLP) doszło do wytworzenia inhibitorów; u jednego z tych pacjentów było to związane z dwukrotnym wystąpieniem reakcji anafilaktoidalnej.

**Dawkowanie:** Dawkowanie i okres leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.(...).

Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na doświadczeniach empirycznych dowodzących, że I



w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

j.m. czynnika IX na kg masy ciała podwyższa aktywność osocznego czynnika IX o 1.0% normalnej aktywności. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru: Wymagana ilość jednostek = masa ciała [kg] x pożądane zwiększenie aktywności czynnika IX [% lub j.m./dl] x 1.0 (odwrotność obserwowanej skuteczności) (...).

W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią typu B, zwykle podawane są dawki czynnika IX wynoszące 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach od 3 do 4 dni. U niektórych, zwłaszcza młodszych pacjentów, może być konieczne podanie produktu w krótszych odstępach czasu lub w większych dawkach.

**Refundacja:** Preparaty Mononine są refundowane w ramach program lekowego „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67)” w grupie limitowej „1091.2, Factor IX coagulationis humanus”.

### **Octanine F 1000 IU, Octanine F 500 IU**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX.

**Kod ATC:** B02 BD 04

**Wskazania do stosowania:** Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).

**Działania niepożądane:** Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (które objawiać się mogą w postaci obrzęku naczynioruchowego, uczucia pieczenia i parzącego bólu w miejscu infuzji, dreszczy, zaczerwienienia, uogólnionej pokrzywki, bólu głowy, wysypki, spadku ciśnienia, letargu, nudności, niepokoju, tachykardii, uczucia ucisku w klatce piersiowej, uczucia mrowienia, wymiotów, świszczącego oddechu) obserwowane były nieczęsto u pacjentów leczonych produktami zawierającymi czynnik IX. W niektórych przypadkach reakcje te prowadziły do ciężkiej reakcji anafilaktycznej i były ściśle związane w czasie z rozwojem inhibitorów czynnika IX.

U pacjentów z hemofilią B może dochodzić do powstawania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnika IX. Pojawienia się inhibitorów objawia się zmniejszoną odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach należy skontaktować się ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Przeprowadzono badanie kliniczne z udziałem 25 dzieci z hemofilią B, wśród których było 6 pacjentów wcześniej nieleczonych z medianą dni leczenia wynoszącą 38 (przedział 8-90). Wyjściowy poziom inhibitora czynnika IX u wszystkich pacjentów był poniżej 0,4 BU. Nie obserwowano powstawania inhibitorów w trakcie badania.

Notowano przypadki zespołu nerczycowego będącego następstwem próby indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B z inhibitorami czynnika IX i z reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

W rzadkich przypadkach obserwowano gorączkę.

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX, o podwyższonym ryzyku dla produktów leczniczych o niskiej czystości. Stosowanie produktów zawierających czynnik IX o niskiej czystości związane było z przypadkami zawału mięśnia sercowego, zespołu rozsianego wykrzepiania

Ze względu na zawartość heparyny rzadko obserwowano, związane z alergią, spadek liczby płytek krwi poniżej 100.000/ $\mu$ l lub o 50% w stosunku do liczby wyjściowej (trombocytopenia typu II). U pacjentów bez wcześniejszej nadwrażliwości na heparynę ten spadek płytek krwi może pojawić się pomiędzy 6 a 14 dniem od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów z wcześniejszą nadwrażliwością na heparynę ten spadek może pojawić się po kilku godzinach od rozpoczęcia leczenia.

Głęboki spadek płytek krwi może powodować lub wynikać z zakrzepicy tętniczej i żylniej, zakrzepicy z zatorowością, ciężkich zaburzeń krzepnięcia (koagulopatia ze zużycia), martwicy skóry w miejscu wstrzyknięcia, krwawienia punkcikowatego (petocje), plamicy i smolistych stolców. Jeśli pojawi się swoista reakcja alergiczna, wstrzykiwanie OCTANINE F należy natychmiast przerwać. Należy zalecić pacjentowi, aby nie stosował w przyszłości produktów leczniczych zawierających heparynę. Ze względu na ten rzadko pojawiający się wpływ heparyny na płytki krwi, liczba płytek krwi u pacjenta powinna być często kontrolowana, zwłaszcza przy rozpoczęciu leczenia.

**Dawkowanie:** Dawkowanie oraz długość trwania terapii substytucyjnej zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, miejsca i rozległości krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. (...).

Wymagana dawka jest obliczana przy pomocy następującego wzoru: Wymagana ilość jednostek = masa ciała (kg) x wymagany wzrost aktywności czynnika IX (%) (j.m./dl) x 0,8

Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na danych empirycznych, że 1 j.m. czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o 0,9% aktywności prawidłowej.

Wymagana dawka jest ustalana przy użyciu następującego wzoru: Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika IX (%) (j.m./dl) x 1,1

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

---

Ilość, jaka powinna być podana oraz częstość podawania leku powinny być zawsze uzależnione od skuteczności klinicznej u indywidualnego pacjenta. Produkty zawierające czynnik IX rzadko wymagają podawania częściej niż jeden raz dziennie. (...).

W długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B powinno podawać się czynnik IX w dawce 20 do 40 j.m. na kilogram masy ciała w odstępach dwóch do czterech dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów młodszych, niezbędne może być podawanie leku w krótszych odstępach czasu lub też w większych dawkach.

W badaniu przeprowadzonym u 25 dzieci w wieku poniżej 6 roku życia, średnia dawka dzienna była podobna do tej stosowanej w profilaktyce i leczeniu krwawień, np. 35 do 40 j.m. na kilogram masy ciała. (...).

Refundacja: Preparaty Octanine F 1000 IU, Octanine F 500 IU są refundowane w ramach programu lekowego „ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67)” w grupie limitowej „1091.2, Factor IX coagulationis humanus”.

Źródło: CHPL Octanine F 1000 IU, Octanine F 500 IU, Berinin P 1200, Berinin P 600, Immunine 1200 IU, Immunine 600 IU, Mononine;

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym (wyszukiwanie: 25.03.2014) przedstawionym przez Wnioskodawcę zidentyfikowano 2 opracowania wtórne dotyczące różnych koncentratów czynnika IX. Odnalezione opracowania dotyczyły:

- bezpieczeństwa koncentratów czynnika IX u chorych na hemofilię B (*Franchini 2012*)
- skuteczności i bezpieczeństwa koncentratów czynnika IX (*Berntorp 2012*)

W ramach wyszukiwania własnego poza ww. opracowaniami nie odnaleziono przeglądów systematycznych bezpośrednio odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji – BeneFIX (nonakog alfa).

Tabela 19. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną koncentratów czynnika IX w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią typu B

| Przegląd systematyczny | Metodyka   | Wyniki i wnioski   |
|------------------------|--|--|
| <b>Franchini 2012</b>  | <p><b>Cel:</b> Ocena rodzajów i częstotliwości oraz niezakrzepowych inhibitorów działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu osoczo pochodnych i rekombinowanych koncentratów czynnika IX u chorych na hemofilię B</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do września 2011r.</p> | <p><b>Liczba badań</b><br/>11 prospektywnych badań z udziałem co najmniej 10 chorych (Roth 2001; Poon 2002; Shapiro 2005; Lambert 2007; Monahan 2010; Serban 2011; Lissitchkov 2011).</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b><br/>578 chorych na hemofilię B (451 przyjmujących rekombinowany czynnik krzepnięcia oraz 127 osoczo pochodny czynnik krzepnięcia)</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b><br/>Zebrane dane wskazują, że działania niepożądane (po wyłączeniu tych związanych z rozwojem inhibitora lub zakrzepicy) występują rzadko, w większości przypadków jako pokrzywka, biegunka łagodne reakcje alergiczne lub wysypka.<br/>Reakcje anafilaktyczne, inne niż te związane z terapią u chorych z inhibitorem cz. IX, są bardzo rzadkie i występują raz na 226 603 infuzji. Zarówno ciężkie i mniej ciężkie działania niepożądane występują rzadko, ponadto autorzy przeglądu uznali, że nie ma różnicy w częstości ich występowania pomiędzy chorymi leczonymi produktami osoczo pochodnymi i rekombinowanymi.<br/>Dane przedstawione w przeglądzie potwierdzają wysoki stopień bezpieczeństwa produktów stosowanych obecnie w terapii zastępczej cz. IX.</p> |
| <b>Berntorp 2012</b>   | <p><b>Cel:</b> Ocena krótko-i długookresowych efektów różnych strategii terapeutycznych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do października 2010</p>   | <p><b>Liczba badań:</b><br/>Dla hemofilii B włączono 4 badania, w tym 3 dla produktu produktu BeneFIX (Roth 2001; Ragni 2002; Shapiro 2005)</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> bd</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b><br/>Dane z badań klinicznych są niewystarczające aby jednoznacznie wskazać czy istnieją różnice w efekcie działania rekombinowanych i osoczo pochodnych czynników krzepnięcia.<br/>Dane z badań klinicznych są niewystarczające aby precyzyjnie określić różnice pomiędzy różnymi schematami dawkowania czynników krzepnięcia. Wyniki badania randomizowanego oraz wyniki kilku badań nierandomizowanych wskazują że podczas stosowania profilaktyki występuje mniej krwawień do stawów i poważnych krwawień w porównaniu z leczeniem na żądanie.<br/>Doświadczenie kliniczne i wyniki retrospektywnych badań klinicznych wskazują, że wczesne zastosowanie profilaktyki daje lepsze efekty niż leczenie na żądanie, jednak wymaga to potwierdzenia wynikami długookresowych badań prospektywnych. rozwoju inhibitora.</p>   |

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE,
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- *Center for Reviews and Dissemination*,
- *Rejestry badań klinicznych (poprzez National Institutes of Health)*,
- *Strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA, URPL)*.

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w 25.03.2014 roku.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 07.10.2014. Niezidentyfikowano badań, które powinny były, ale nie zostały włączone do przeglądu przez Wnioskodawcę.

**Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy (dla porównania rFIX vs pdFIX).**

| Parametr              | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|-----------------------|---|--|
| <b>Populacja</b>      | dzieci oraz dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię B;   | niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na hemofilię A;   |
| <b>Interwencja</b>    | rekombinowany czynnik krzepnięcia IX BeneFIX, stosowany jako profilaktyka pierwotna lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® i programem lekowym;   | inna niż opisana w kryteriach włączenia  |
| <b>Komparatory</b>    | osoczo pochodne czynniki krzepnięcia IX stosowane jako profilaktyka pierwotna lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych;<br>dowolny: w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie;<br>brak: w przypadku braku badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego włączano badania jednoramienne dla interwencji i komparatora, dla których możliwe będzie zestawienie wyników; | inny niż opisanych w kryteriach włączenia – kryterium tylko dla bezpośredniego porównania interwencji względem komparatora; dla badań do porównania pośredniego oraz badań jednoramiennych komparator nie był powodem wykluczenia; |
| <b>Punkty końcowe</b> | podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;   | nie dotyczy  |

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| Parametr | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|----------|---|--|
| metodyka | badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora) <sup>4</sup> , badania w których uczestniczyło co najmniej 5 chorych w grupie, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; publikacje opublikowane od roku 1990. | przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski. |

Tabela 21. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy (dla porównania profilaktyki vs leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B)

| Parametr       | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|----------------|--|--|
| Populacja      | dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię B   | niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na hemofilię A;   |
| Interwencja    | rekombinowany czynnik krzepnięcia IX BeneFIX®, stosowany jako profilaktyka pierwotna lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® i programem lekowym;   | inna niż opisana w kryteriach włączenia  |
| Komparatory    | osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX lub rekombinowany czynnik krzepnięcia stosowane jako leczenie na żądanie zgodnie z dawkowaniem zalecanym w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych;  | nie dotyczy  |
| Punkty końcowe | podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;  | nie dotyczy  |
| metodyka       | badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania w których uczestniczyło co najmniej 5 chorych w grupie, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; publikacje opublikowane od roku 1990. | przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski. |

Tabela 22. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy (dla porównania profilaktyki vs leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B lub A)

| Parametr    | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|-------------|---|---|
| Populacja   | dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię B lub A  | niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. badania w których uczestniczyli wyłącznie chorzy na hemofilię A; |
| Interwencja | osoczopochodne lub rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII lub IX, stosowane jako profilaktyka pierwotna lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych i programem lekowym; | inna niż opisana w kryteriach włączenia   |
| Komparatory | osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX lub rekombinowany czynnik krzepnięcia stosowane jako leczenie na żądanie zgodnie z dawkowaniem zalecanym w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych;                         | inna niż opisana w kryteriach włączenia   |



w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| Parametr              | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|-----------------------|--|--|
| <b>Punkty końcowe</b> | podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;  | nie dotyczy  |
| <b>metodyka</b>       | badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania w których uczestniczyło co najmniej 5 chorych w grupie, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; publikacje opublikowane od roku 1990. | przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski. |

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

#### **Badania pierwotne (porównanie rFIX vs pdFIX)**

Kryteria włączenia do analizy spełniło 18 publikacji, które odpowiadają 14 próbom klinicznym – w tym 7 dotyczyło rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX Benefix (badania *Valentino 2014, Monahan 2010, Shapiro 2005, Berntorp 2012, Lambert 2007, Poon 2002, Roth 2001*), natomiast pozostałe 7 dotyczyło osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX (badania *Serban 2012, Mauser-Bunschoten 2011, Lissitchkov 2011, Lissitchkov 2010, Gascoigne 2004, Knobe 2002, Berntorp 2001*).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Benefix względem komparatora spełniających kryteria włączenia do analizy.

Badania *Monahan 2010, Shapiro 2005, Lambert 2007, Roth 2001, Berntorp 2001, Lissitchkov 2010, Lissitchkov 2011, Mauser-Bunschoten 2011, Serban 2012* to prospektywne badania jednoramienne.

Badanie *Berntorp 2012* jest rejestrem (prospektywne badanie obserwacyjne) przeprowadzonym na dużej próbie z długim okresem obserwacji. Publikacja *Poon 2002* dotyczy częstości występowania inhibitora po wprowadzeniu rFIX do obrotu. Publikacje *Knobe 2002 i Gascoigne 2004* to retrospektywne badania obserwacyjne.

Jedynym badaniem z randomizacją było badanie *Valentino 2014* porównujące dwie grupy pacjentów stosujących profilaktykę według różnych schematów dawkowania rFIX.

#### **Badania pierwotne (porównanie profilaktyki vs leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B)**

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 publikacje, które odpowiadają 2 próbom klinicznym – w tym jedno badanie randomizowane (*Valentino 2014*) i jedno badanie obserwacyjne (*Jackson 2014*) w obu badaniach porównywano profilaktykę względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B. Badanie *Jackson 2014* jest badaniem obserwacyjnym, z grupą kontrolną.

#### **Badania pierwotne (porównanie profilaktyki vs leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B lub A)**

Kryteria włączenia do analizy spełniło 13 publikacji, które odpowiadają 11 próbom klinicznym. Wszystkie włączone badania to badania obserwacyjne:

- porównanie chorych którzy zmienili terapię z leczenia na żądanie na profilaktykę względem tych kontynuujących profilaktykę
- badanie *Mondorf 2013; Tagliaferri 2008*;
- porównywanie długookresowego stosowania profilaktyki względem przerwania jej stosowania (rozpoczęcia leczenia na żądanie)
- badanie *Van Dijk 2005; Fischer 2001b*;
- porównanie długookresowej skuteczności profilaktyki względem leczenia na żądanie
- badanie *Fischer 2002* (wraz z publikacją *Fischer 2003*); *Khoriaty 2005; Noone 2011; Noone 2013; Schramm 2002* (wraz z publikacją *Royal 2002*); *Steen Carlsson 2003; Szucs 1998*.

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

| ID badania, źródło finansowania  | Metodyka  | Interwencje   | Populacja  | Punkty końcowe   |
|--|---|---|--|--|
| <b>Porównanie rFIX względem pdFIX - Charakterystyka badań włączonych do analizy, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo rFIX, uwzględnione do porównania względem pdFIX</b> |   |   |  |  |
| <b>Monahan 2010</b>  | Prospektywne, eksperymentalne, N=25<br>Okres obserwacji: mediana 31,3 tyg., zakres 7,9 do 65,3 tyg. | rFIX podawany w dawkach 250 lub 500 j.m. na fio kę, w ramach leczenia „na żądanie” lub w ramach profilaktyki rutynowej, przerywanej lub okołoperacyjnej. Profilaktyka zlecona przez badacza obejmowała: 1 wlew tygodniowo, w dawce od 42 do 105 j.m./kg mc. (9 chorych) lub 1-2 wlewy tygodniowo, w dawce 100 j.m./kg mc. (1 chory) lub 2 wlewy tygodniowo, w dawce od 33 do 87 j.m./kg mc. (12 chorych).   | <u>Charakterystyka populacji:</u><br>Odsetek dzieci 100%<br>Postać hemofilii, n (%):<br>25 (100,0) ciężka;<br>Mediana wieku (zakres) [lata] 2,0 (0,6; 4,0)<br><u>Kryteria włączenia:</u> wiek poniżej 6 lat;<br>hemofilia B o ciężkim nasileniu (aktywność cz. IX maks. 1%);<br>brak inh bitora cz. IX obecnie i w przeszłości;<br>zachowana prawidłowa funkcja nerek i wątroby;<br>czas protrombinowy maks. 1,25 górnej granicy normy;<br>liczba płytek krwi min. 100 000/ $\mu$ l-1.<br><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie spełnienie kryteriów włączenia.   | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>częstość występowania krwawień;<br>ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;<br>bezpieczeństwo terapii. |
| <b>Shapiro 2005</b>  | Prospektywne, eksperymentalne, N=63<br>Okres obserwacji: średnia 165 tyg., SD 71 tyg.               | Pierwszą dawkę rFIX (50 j.m./kg masy ciała) podano pierwszego dnia badania w klinice w postaci dożylniej infuzji. Następnie rFIX podawano w ramach leczenia „na żądanie” w przypadku epizodów krwawień w dawce uznanej za odpowiednią przez badacza lub w ramach profilaktyki. Dawka była dobierana indywidualnie. Chorzy leczeni na żądanie lub stosujący profilaktykę kontynuowali badanie przez co najmniej 2 lata, maksymalnie do 5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek (w zależności co nastąpiło pierwsze). | <u>Charakterystyka populacji:</u><br>Odsetek dzieci 100%<br>Postać hemofilii, n (%):<br>40 (64,5) ciężka;<br>22 (35,5) umiarkowana;<br>Mediana wieku (zakres) [lata] 0,75 (0; 14,0)<br><u>Kryteria włączenia:</u><br>nieleczeni wcześniej chorzy na hemofilię B o ciężkim (aktywność cz. IX < 1 j.m./dl) lub umiarkowanie ciężkim (aktywność cz. IX 1-3 j.m./dl) nasileniu; liczba płytek krwi w normie;<br>zachowana prawidłowa funkcja wątroby (wyjątek: normalizacja hiperbilirubinemii u noworodków) i nerek (maksymalne stężenie kreatyniny w osoczu $\leq$ 1,25 górnej granicy normy).<br><u>Kryteria wykluczenia:</u><br>wcześniejsza ekspozycja na krew lub produkty krwiopochodne lub obecność inh bitora czynnika IX, zmierzona za pomocą testu Bethesda; obecność innych zaburzeń krzepnięcia (z wyjątkiem niedoboru witaminy K u noworodków); zakażenie HIV-1, HIV-2, HAV, HBV lub HCV; ciężki stan medyczny lub sytuacja społeczna; stosowanie badanego leku w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania. | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>częstość występowania krwawień;<br>ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;<br>bezpieczeństwo terapii. |
| <b>Lambert 2007</b>  | Prospektywne, eksperymentalne, N=34<br>Okres obserwacji: 32 tyg., zakres 0,14 do 60,71 tyg.         | rFIX o zmienionej formule, w ramach leczenia „na żądanie”, profilaktyki (rutynowej lub przerywanej) lub profilaktyki okołoperacyjnej;   | <u>Charakterystyka populacji:</u><br>Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>Tak – ciężka;<br>Tak – umiarkowana;   | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>częstość występowania krwawień;<br>bezpieczeństwo terapii.   |

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka  | Interwencje   | Populacja   | Punkty końcowe   |
|---------------------------------|---|---|---|--|
|                                 |   |   | <p>Średnia wieku (zakres) [lata] 28,32 (12; 61)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u><br/>chorzy w wieku 12 lat lub starsi chorujący na ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią B (aktywność czynnik IX <math>\leq 2\%</math>), którzy wcześniej otrzymywali koncentraty cz. IX, (co najmniej 150 dni ekspozycji) oraz nie mieli w wywiadzie ani w momencie rekrutacji inhibitora cz. IX (<math>\geq 0,6</math> BU);<br/>dobre wyniki funkcji wątroby, nerek oraz wyniki badań immunologicznych (aminotransferaza alaninowa i asparaginianowa lub stężenie bilirubiny całkowitej <math>\leq 2,5</math> razy wartości górnej granicy normy, kreatynina w surowicy <math>\leq 1,25</math> razy wartości górnej granicy normy, całkowita liczba CD4 <math>&gt; 400 \mu\text{l}^{-1}</math>), czas protrombinowy <math>\leq 1,25</math> razy wartości górnej granicy normy oraz liczbę płytek krwi powyżej 100 000/mm<sup>3</sup>.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d</p>                                 |  |
| Roth 2001                       | <p>Prospektywne, eksperymentalne, N=56<br/>Okres obserwacji: mediana 106 tyg.</p>   | <p>rFIX w ramach leczenia „na żądanie”, profilaktyki lub profilaktyki okołoperacyjnej. Badacz ustalał dawkę i częstotliwość wlewów rFIX na podstawie protokołu badania.</p> | <p><u>Charakterystyka populacji:</u><br/>Odsetek dzieci 33,9%<br/>Postać hemofilii, n (%):<br/>46 (82,1) ciężka;<br/>10 (17,8) umiarkowana.<br/>Mediana wieku (zakres) [lata] 0,75 (0; 14,0)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u><br/>chorzy na ciężką (aktywność cz. IX <math>&lt; 1</math> IU/dl) lub umiarkowaną (aktywność cz. IX 1–5 IU/dl) hemofilią B leczeni pdFIX przed rekrutacją do badania;<br/>chorzy HIV+ (seropozytywni) oraz HIV- (seronegatywni).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u><br/>obecność inhibitora cz. IX lub reakcji anafilaktycznej na jakikolwiek produkt zawierający cz. IX w wywiadzie;<br/>chorzy seropozytywni z liczbą komórek CD4 niższą niż 400/<math>\mu\text{l}</math>;<br/>stężenie aminotransferazy alaninowej 5 razy powyżej wartości górnej granicy normy; stężenie bilirubiny całkowitej powyżej 2mg/dl;<br/>stężenie kreatyniny w surowicy 1,25 razy powyżej wartości górnej granicy normy; liczba płytek krwi poniżej 140 000/<math>\mu\text{l}</math>.</p> | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br/>częstość występowania krwawień;<br/>ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;<br/>bezpieczeństwo terapii.</p> |
| Berntorp 2012                   | <p>Prospektywne, obserwacyjne, rejestr europejski, N=218<br/>Okres obserwacji: u chorych stosujących oryginalną postać leku <math>\geq 6</math> lat, u chorych stosujących zmienioną postać leku <math>\leq 1,5</math> roku</p> | <p>chorzy otrzymywali oryginalny i/lub rFIX o zmienionej formule, zgodnie ze wskazaniem lekarza.</p>  | <p><u>Charakterystyka populacji:</u><br/>Odsetek dzieci 30,3%<br/>Postać hemofilii, n (%):<br/>72 (33,3) – ciężka;<br/>79 (36,6) – umiarkowana;<br/>65 (30,1) – łagodna.<br/>Średnia wieku (zakres) [lata] 30,1(<math>&lt; 1</math>; 79)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p>  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br/>bezpieczeństwo terapii.</p>  |



w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| ID badania, źródło finansowania  | Metodyka  | Interwencje   | Populacja  | Punkty końcowe  |
|--|---|---|--|---|
|  |   |   | <p>chorzy na hemofilię B, u których zaplanowano rozpoczęcie leczenia rFIX oryginalnym lub o zmienionej formie;<br/>chorzy poprzednio leczeni i nieleczeni;<br/>chorzy, u których rozpoczęto terapię rFIX o zmienionej formie przed rozpoczęciem rekrutacji do badania, jeśli udostępnili kompletną dokumentację medyczną od początku terapii z wykorzystaniem rFIX;<br/>chorzy, u których doszło do wytworzenia inhibitora lub reakcji alergicznych na koncentraty cz. IX w wywiadzie, jeśli udostępnili kompletną historię choroby oraz dane demograficzne;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d</p>   |   |
| <b>Valentino 2014</b>  | <p>Randomizowane, otwarte, N=50<br/>Okres obserwacji: 56 tygodni, 16 tyg. leczenia na żądanie następnie randomizacja do dwóch grup stosujących profilaktykę przez kolejne 16 tygodni, leczenie na żądanie przez 8 tygodni a następnie zamiana krzyżowa grup i stosowanie profilaktyki przez kolejne 16 tygodni;</p> | <p>W badaniu wszyscy chorzy stosowali leczenie na żądanie przez pierwsze 16 tygodni trwania badania, następnie nastąpiła randomizacja do dwóch grup stosujących profilaktykę w różnych schematach dawkowania:<br/>rFIX podawany dwa razy w tygodniu, w dawce 50 j.m./kg<br/>rFIX podawany raz w tygodniu w dawce 100 j.m./kg przez kolejne 16 tygodni. Następnie wszyscy chorzy przez 8 tygodni stosowali leczenie na żądanie, po czym następowała krzyżowa zamiana grup (tj. chorzy otrzymujący wcześniej rFIX raz w tygodniu zmieniali schemat terapeutyczny na dwa razy w tygodniu, natomiast chorzy stosujący rFIX dwa razy w tygodniu zmieniali schemat na raz w tygodniu) i chorzy kontynuowali stosowanie profilaktyki przez kolejne 16 tygodni.</p> | <p><u>Charakterystyka populacji:</u><br/>Odsetek dzieci b/d<br/>Postać hemofilii, n (%):<br/>Tak – ciężka;<br/>Tak – umiarkowana;<br/>Średnia wieku (SD) [lata] 27,7 (13,9)<br/><u>Kryteria włączenia:</u><br/>mężczyźni; wiek od 6 do 65 r.ż.; hemofilia B o umiarkowanie ciężkim lub ciężkim stopniu nasilenia (stężenie FIX <math>\leq 2\%</math>); co najmniej 12 przypadków krwawień (w tym <math>\geq 6</math> przypadków wylewów krwi do stawów) w czasie 12 m-cy poprzedzających kwalifikację do badania.<br/><u>Kryteria wykluczenia:</u><br/>stosowanie FIX w ramach profilaktyki; zakażenie wirusem zespołu nabytego braku odporności (liczba limfocytów CD4 <math>&lt; 200 \mu/l</math>); upośledzenie czynności wątroby lub nerek;<br/>czas protrombinowy <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN; liczba płytek krwi <math>&lt; 150000 \mu/l</math>;<br/>planowana poważna operacja; wytworzenie przeciwciał przeciwko IX czynnikowi krzepnięcia (inhibitora FIX) w wywiadzie; zaburzenia związane z epizodami krwawienia inne niż hemofilia B lub schorzenia związane ze stanem zapalnym (reumatoidalne zapalenie stawów).</p> | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br/>częstość występowania krwawień;<br/>bezpieczeństwo terapii.</p> |
| <b>Poon 2002</b>   | <p>Kanadyjskie dane po wprowadzeniu rFIX do obrotu, N=244<br/>Okres obserwacji: 1 do 5 lat</p>  | <p>w ramach nadzoru bezpieczeństwa rFIX po dopuszczeniu go do obrotu, zbadano rozwój inhibitorów cz. IX u chorych na hemofilię B przyjmujących rFIX.</p>  | <p><u>Charakterystyka populacji:</u><br/>Odsetek dzieci b/d<br/>Postać hemofilii, n (%):<br/>b/d – ciężka;<br/>b/d – umiarkowana;<br/>b/d – łagodna;<br/>Średnia wieku (zakres) [lata] b/d<br/><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy na hemofilię B;<br/><u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d</p>  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br/>bezpieczeństwo terapii.</p>                                     |
| <b>Porównanie rFIX względem pdFIX - Charakterystyka badań włączonych do analizy, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pdFIX, uwzględnione do porównania względem rFIX</b> |   |   |  |   |

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka  | Interwencje   | Populacja  | Punkty końcowe  |
|---------------------------------|---|---|--|---|
| <b>Berntorp 2001</b>            | Prospektywne, otwarte, eksperymentalne, N=10<br>Okres obserwacji: mediana 44 tyg., zakres 31,6 do 56,0 tyg. | produkt Immunine® był podawany w ramach długoterminowej profilaktyki, profilaktyki okołoperacyjnej lub leczenia ostrych krwawień. Każdemu choremu podawano 1-3 wariantów produktów leczniczych (1-3 okresów obserwacyjnych). Każdy okres obserwacyjny zaczynał się od pierwszej podaży badanego leku i trwał 3 miesiące.  | Odsetek dzieci 100%<br>Postać hemofilii, n (%):<br>b/d - ciężka;<br>Mediana wieku (zakres) [lata] 9 (2; 11)<br><u>Kryteria włączenia:</u><br>chorzy wymagający stosowania profilaktyki lub leczenia na żądanie przy pomocy któregoś z osoczo pochodnych preparatów firmy Baxter Hyland Immuno;<br>chorzy na hemofilię A lub B, chorzy na inne wrodzone lub nabyte niedobory i chorzy z powikłaniem inhibitorem czynnika VIII lub IX, w tym chorzy nie chorujący na hemofilię z nabytymi inhibitorami;<br>brak objawów choroby wątroby w wywiadzie;<br>brak uzależnienia od leków lub zachowań homoseksualnych u rodziców; nie wykonywanie pracy wysokiego ryzyka (opieka medyczna); wyrażenie zgody na badanie;<br>w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym negatywny wynik testu ciążowego.<br><u>Kryteria wykluczenia:</u> objawy obecnego lub przeszłego zakażenia HBV, HCV lub HIV (np. w badaniach laboratoryjnych). | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>bezpieczeństwo terapii.   |
| <b>Knobe 2002</b>               | Retrospektywne, survey, N=16<br>Okres obserwacji: 20 lat  | wszyscy chorzy otrzymywali pdFIX różnych producentów w ramach profilaktyki rutynowej;   | Odsetek dzieci 100%<br>Postać hemofilii, n (%):<br>16 (100) - ciężka;<br>Mediana wieku (zakres) [lata] b/d<br><u>Kryteria włączenia:</u> wszyscy zarejestrowani chorzy na ciężką postać hemofilii A lub B urodzeni w latach 1980–1999 w Szwecji, leczeni w ramach profilaktyki rutynowej;<br><u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d  | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>bezpieczeństwo terapii.   |
| <b>Lissitchkov 2010</b>         | Prospektywne, jednoramienne, eksperymentalne, N=25<br>Okres obserwacji: 52 tyg.                             | pdFIX (Grifols®), w ramach profilaktyki (rutynowej lub przerywanej) w dawce 20-40 IU kg <sup>-1</sup> lub w ramach leczenia krwotoków w następujących schematach: niewiele krwawienie w dawce, która umożliwi osiągnięcie aktywności cz. IX 20-40 IU dl <sup>-1</sup> 24h <sup>-1</sup> na przynajmniej 1 dzień, ciężkie krwotoki w dawce, która umożliwi osiągnięcie aktywności cz. IX 30-60 IU dl <sup>-1</sup> 24h <sup>-1</sup> na przynajmniej 3-4 dni, krwotoki zagrażające życiu w dawce, która umożliwi osiągnięcie aktywności cz. IX 60-100 IU dl <sup>-1</sup> 24h <sup>-1</sup> aż do momentu stabilizacji stanu chorego | Odsetek dzieci 40%<br>Postać hemofilii, n (%):<br>25 (100) - ciężka;<br>Średnia wieku (SD) [lata] 23,1(8,83)<br><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy w wieku 12 lat lub starsi chorujący na hemofilię B (aktywność czynnika IX ≤2%), którzy wcześniej otrzymywali koncentraty cz. IX, (co najmniej 150 dni ekspozycji) oraz u których oczekuje się, że otrzymają leczenie obejmujące więcej niż 10 dni ekspozycji w okresie co najmniej 6 miesięcy;<br><u>Kryteria wykluczenia:</u> chorzy, u których obecny jest inh bitor cz. IX (>0,5 BU) lub wystąpił w przeszłości i był klinicznie istotny (≥5 BU); chorzy z aktywnym krwawieniem w momencie pierwszego wlewu; chorzy z całkowitą liczbą limfocytów CD4 poniżej 400 μl <sup>-1</sup> ; chorzy nie narażeni wcześniej, ani nie zaszczepieni przeciwko HAV oraz HBV lub którzy nie mają wykrywalnego poziomu przeciwciał any-   | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;<br>bezpieczeństwo terapii. |

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka   | Interwencje  | Populacja   | Punkty końcowe  |
|---------------------------------|--|--|---|---|
|                                 |  |  | HAV oraz any-HBV;<br>chorzy z zaburzeniami krzepnięcia, innymi niż hemofilia B z częstymi lub ciężkimi działaniami niepożądanymi dotyczącymi czynników osoczopochodnych w historii choroby oraz z uczuleniem na jakikolwiek składnik czynnika IX Grifols®;<br>chorzy z innymi schorzeniami, które mogą wpłynąć na stopień ich stosowania się do zaleceń.  |   |
| <b>Lissitchkov 2011</b>         | Prospektywne, jednoramienne, eksperymentalne, N=25<br>Okres obserwacji: 52 tyg.          | Chorzy byli leczeni przez 12 miesięcy (leczenie „na żądanie” w przypadku krwawień, profilaktyka w domu lub profilaktyka okołoperacyjna). W przypadku stosowania profilaktyki dawka wahała się w zakresie 20-40 j.m./kg <sup>-1</sup> co 3-4 dni. Dawka lecznicza w przypadku krwawień była ustalana zgodnie z następującymi zaleceniami:<br>łagodne krwawienia – dawka AlphaNine®, która pozwoli uzyskać aktywność cz. IX w zakresie 20-40 j.m./dl <sup>-1</sup> /24h przez co najmniej jeden dzień;<br>krwawienia o ciężkim nasileniu – dawka AlphaNine®, która pozwoli uzyskać aktywność cz. IX w zakresie 30-60 j.m./dl <sup>-1</sup> /24h przez co najmniej 3-4 dni;<br>krwawienia zagrażające życiu – dawka AlphaNine®, która pozwoli uzyskać 60-100 j.m./dl <sup>-1</sup> /8-24h, aż do momentu ustabilizowania się stanu chorego. | Odsetek dzieci 24%<br>Postać hemofilii, n (%):<br>tak - ciężka;<br>tak – umiarkowana;<br>Średnia wieku (SD) [lata] 25,8 (8,68)<br><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy na hemofilię B o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (aktywność cz. IX poniżej 2%) w wieku co najmniej 12 lat, leczeni w przeszłości preparatami zastępującymi cz. IX (co najmniej przez 150 dni), którzy wg przewidywań będą leczeni przez ponad 10 dni w okresie co najmniej 6 miesięcy;<br><u>Kryteria wykluczenia:</u> obecność inhibitora cz. IX powyżej 0,5 j.B. lub jego obecność o klinicznej istotności w przeszłości (≥ 5 j.B.); przyjmowanie preparatów zawierających cz. IX w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; aktywne krwawienie w momencie podania pierwszej dawki badanego leku; liczba limfocytów CD4 poniżej 400/μl-1; niemożliwe do wykrycia stężenia przeciwciał anti-HAV lub anti-HBV; występowanie innych zaburzeń krzepnięcia; częste lub ciężkie działania niepożądane podczas stosowania pdFIX w wywiadzie; znane reakcje uczuleniowe na jeden ze składników preparatu AlphaNine®; nadciśnienie niepoddające się leczeniu; zaburzenia funkcji nerek lub wątroby; inne schorzenia, które potencjalnie mogą wpłynąć na przestrzeganie zaleceń. | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego; bezpieczeństwo terapii.                                    |
| <b>Mauser-Bunschoten 2011</b>   | Prospektywne, jednoramienne, eksperymentalne, N=26<br>Okres obserwacji: mediana 161 tyg. | pdFIX (Nonafact®) w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie”;   | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>26 (100) - ciężka;<br>Mediana wieku (zakres) [lata] 30 (13; 60)<br><u>Kryteria włączenia:</u> b/d<br><u>Kryteria wykluczenia:</u> przyjmowanie innego produktu zawierającego cz. IX w ciągu 4 dni przed rozpoczęciem badania; obecność inhibitora cz. IX; przyjmowanie innego badanego leku w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania lub udział w poprzedniej rekrutacji do tego samego badania; nadwrażliwość na którykolwiek ze składników badanego leku; nadużywanie lub przypuszczenie nadużywania alkoholu lub narkotyków, lub spodziewany słaby stopień stosowania się chorego do zaleceń; stany predysponujące do zdarzeń  | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>częstość występowania krwawień;<br>ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego; bezpieczeństwo terapii. |

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| ID badania, źródło finansowania   | Metodyka  | Interwencje   | Populacja   | Punkty końcowe   |
|---|---|---|---|--|
|   |   |   | <p>zakrzepowo-zatorowych: niedawna zakrzepica żył głębokich (&lt;6 tygodni); świeży zawał mięśnia sercowego (&lt;6 tygodni); planowany zabieg chirurgiczny w ciągu najbliższego pół roku; stany (inne niż hemofilia B) predysponujące do krwawień: hemoglobina poniżej 9,7 g dl<sup>-1</sup>; liczba płytek krwi poniżej 100 x 10<sup>9</sup> l<sup>-1</sup>; jawna choroba nerek lub układu moczowo-płciowego z predyspozycją do krwawień; choroby nowotworowe z predyspozycją do krwawień; tętniak wewnątrzczaszkowy lub udar mózgu w wywiadzie; epilepsja/drgawki; krwawienie z przewodu pokarmowego, czynny wrzód trawienny lub ostre zapalenie błony śluzowej żołądka w ciągu ostatnich 3 miesięcy; jawny tętniak aorty; jawne żylaki przełyku; ciężka postać nadciśnienia tętniczego pomimo leczenia (ciśnienie rozkurczowe powyżej 110 mmHg i/lub ciśnienie skurczowe powyżej 180 mmHg); jawny niedobór witaminy K; wszelkie inne stany związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia; inne ciężkie choroby: jawna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy równym lub wyższym 1,5 mg dl<sup>-1</sup> (133 μmol l<sup>-1</sup> lub klirens kreatyniny poniżej 50 ml min<sup>-1</sup>); choroba wątroby o ciężkim nasileniu.</p> |  |
| <b>Serban 2012</b>  | <p>Prospektywne, jednoramienne, eksperymentalne, N=14 część farmakokinetyczna (PK), N=15 części dot. bezpieczeństwa (BP)<br/>Okres obserwacji: ≥6m-cy w części PK, 6 m-cy lub 50 dni ekspozycji w części BP, 109-409 dni w ramach program indywidualnego stosowania</p> | <p>pdFIX (Haemonine®) podawany w schemacie wlewów dożylnych w dawkach uderzeniowych. U wszystkich chorych pdFIX podawano profilaktycznie (20-30 j.m./kg<sup>-1</sup> masy ciała 2 razy tygodniowo) z możliwością włączenia leczenia „na żądanie” w przypadku ostrych epizodów krwawień.</p> | <p>Odsetek dzieci b/d<br/>Postać hemofilii, n (%):<br/>13 (100,0) część PK, 10 (66,7) części BP - ciężka;<br/>0 (0,0) część PK, 5 (33,3) części BP – umiarkowana;<br/>Średnia wieku (zakres) [lata] 26,9 (13; 45) część PK, 21,1 (12; 44) części BP<br/><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy na ciężką postaci hemofilii B poddani leczeniu w przeszłości;<br/><u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d</p>  | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br/>częstość występowania krwawień;<br/>ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;<br/>bezpieczeństwo terapii.</p> |
| <b>Gascoigne 2004</b>   | <p>Retrospektywne, survey, N=114<br/>Okres obserwacji: około 2-3 lata</p>   | <p>pdFIX (Replenine®), w ramach leczenia „na żądanie” lub profilaktyki.</p>   | <p>Odsetek dzieci 11,4%<br/>Postać hemofilii, n (%):<br/>63 (55,3) - ciężka;<br/>41 (36,0) – umiarkowana;<br/>10 (8,8) - łagodna;<br/>Średnia wieku (zakres) [lata] 32,9 (3; 81)<br/><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy na hemofilię B przyjmujący pdFIX (Replenine®) na terenie Wielkiej Brytanii;<br/><u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d</p>   | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br/>częstość występowania krwawień;<br/>ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;<br/>bezpieczeństwo terapii.</p> |
| <b>Porównanie profilaktyki i leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B</b> |   |   |   |  |
| <b>Valentino 2014</b>   | Badanie opisane w wierszu dla - „Porównanie rFIX względem pdFIX - Charakterystyka badań włączonych do analizy, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo rFIX, uwzględnione do  |   |   |  |

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| ID badania, źródło finansowania   | Metodyka   | Interwencje  | Populacja  | Punkty końcowe  |
|---|--|--|--|---|
| porównania względem pdFIX”  |  |  |  |   |
| <b>Jackson 2014</b>   | Badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną<br>Okres obserwacji: 2 lata  | U chorych stosowano profilaktykę wtórną, w tym u 90% była to profilaktyka rutynowa (≥45 tygodni w roku). Chorzy stosowali rekombinowane lub osoczo pochodne czynniki krzepnięcia, przy czym rekombinowane były stosowane u 90% chorych. Profilaktyka była stosowana u 14,2% chorych raz w tygodniu, 57,1% dwa razy w tygodniu, 9,5% trzy razy w tygodniu, 4,8% co drugi dzień, 9,5% w innym schemacie. | Mediana wieku (IQR) [lata] 35 (26,9; 45,1), w grupie PROF 34, w grupie OD: 37<br><u>Kryteria włączenia:</u><br>dorośli chorzy na ciężką lub umiarkowaną hemofilią B;<br><u>Kryteria wyłączenia:</u><br>b/d   | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>częstość występowania krwawień;<br>liczba zajętych stawów.  |
| <b>Porównanie profilaktyki i leczenia na żądanie u chorych na hemofilią A lub B</b> |  |  |  |   |
| <b>Khoriaty 2005</b>  | Badanie retrospektywę z jednoczasową grupą kontrolną<br>Okres obserwacji: 1 rok  | Profilaktyka lub leczenie na żądanie, nie podano informacji o schemacie dawkowania czynników krzepnięcia   | Odsetek dzieci 32,3%<br>Postać hemofilii, n (%):<br>100% - ciężka;<br>Średnia wieku (zakres) [lata] b/d<br><u>Kryteria włączenia:</u> Uwzględniono wszystkich chorych na ciężką postać hemofilii A lub B leczonych w Katherine Free Hampstead NHS Trust z wyłączeniem chorych dla których nie było wystarczających danych w dokumentacji medycznej | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Częstość występowania krwawień  |
| <b>Mondorf 2013</b>   | Badanie obserwacyjne,<br>Okres obserwacji: w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii  | Profilaktyka rozpoczynana w dzieciństwie, leczenie na żądanie rozpoczynane w dzieciństwie lub leczenie w dzieciństwie w ramach leczenia na żądanie a następnie zmiana na profilaktykę  | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>100% - ciężka;<br>Średnia wieku (zakres) [lata] b/d<br><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy na hemofilię znajdujących się w rejestrze Niemieckiego Towarzystwa Hemofilii  | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Częstość występowania krwawień<br>Operacja stawów, wymiana stawu<br>Częstość występowania bólu<br>Częstość korzystania z kul<br>Ocena ogólnej aktywności chorych<br>Ocena szybkości chodu<br>Ocena odsetków chorych uczęszczających do przedszkola, biorących udział w aktywnościach sportowych w szkole, kontynuujących naukę na uniwersytecie |
| <b>Fischer 2002</b> (wraz z publikacją Fischer 2003)                                | Retrospektywna analiza danych z dwóch kohort z Francji lub Holandii<br>Okres obserwacji: Populacja dorosłych: 22 lata (w tym mediana czasu trwania | Profilaktyka rozpoczynana we wczesnym dzieciństwie, zazwyczaj po wystąpieniu krwawień do stawów, dawka zazwyczaj średnio 35 jednostek /kg/ tydz. (w grupie średniej dawki) oraz średnio 82 jednostki /kg/tydz. (w grupie wysokiej dawki)   | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>100% - ciężka;<br>Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), HB 15,5%<br>Populacja mieszana, mediana wieku 17,2 do 22,3 lat (IQR 15,2 – 25,4), HB około 15,5%  | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Jakość życia – skala SF-36;<br>częstość występowania krwawień;<br>wyn k kliniczny;  |

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka  | Interwencje  | Populacja  | Punkty końcowe  |
|---------------------------------|---|--|--|---|
|                                 | PROF 12,7 lat)<br>Populacja mieszana: 22 lata (b/d o czasie trwania PROF)   |  | <u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy leczeni w ramach profilaktyki lub leczenia na żądanie, chorzy na ciężką hemofilię A lub B, urodzeni w latach 1970-1981, bez inhibitora w wywiadzie.  | wyn k w skali Pettersson;<br>ortopedyczny zabieg chirurgiczny   |
| <b>Steen Carlsson 2003</b>      | Badanie retrospektywne w którym zbierano dane odnośnie leczenia u chorych na hemofilię w Szwecji i Norwegii<br>Okres obserwacji: 11 lat | Profilaktyka rozpoczynana w dzieciństwie lub leczenie na żądanie, PROF stosowana raz w tygodniu, nie podano informacji o schemacie dawkowania czynników krzepnięcia  | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>100% - ciężka;<br>Mieszana, mediana wieku 23 do 35 lat,<br><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, urodzeni w latach 1949 -1989 (PROF) regularnie stosujący profilaktykę raz w tygodniu lub 1939-1988 (OD), leczeni na żądanie. Wykluczano chorych z inhibitorem. | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Liczba operacji i zabiegów<br>Liczba hospitalizacji ogółem<br>Zużycie środków rekompensujących brak pełnej sprawności spowodowanej hemofilią<br>Zatrudnienie  |
| <b>Szucs 1998</b>               | Badanie obserwacyjne, przekrojowe<br>Okres obserwacji: 6 mc   | Profilaktyka (część chorych nie stosowała profilaktyki rutynowej a jedynie profilaktykę przerywaną nie wskazano jednak jaki stanowili oni odsetek) w średniej dawce 68,6 jednostek/kg/tydz. lub leczenie na żądanie w średniej dawce 38,3 jednostek/kg/tydz. | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>b/d - ciężka;<br>b/d – umiarkowana;<br>Dorośli, średnia wieku 35,1<br><u>Kryteria włączenia:</u> Wszyscy chorzy na ciężką lub umiarkowaną hemofilię A lub B leczeni w 16 ośrodkach uczestniczących w badaniu   | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Częstość występowania krwawień<br>Zabieg chirurgiczny<br>Wizyty u lekarza rodzinnego<br>Liczba wizyt w centrum leczenia hemofilii<br>Czas trwania hospitalizacji<br>Liczba dni na oddziale intensywnej opieki medycznej<br>Zatrudnienie<br>Liczba dnia absencji w pracy/szkole<br>Częstość stosowania leczenia wspomagającego i przeciwbólowego |
| <b>Noone 2011</b>               | Retrospektywna analiza kwestionariuszy z danymi chorych dostarczonymi przez ośrodki uczestniczące w badaniu<br>Okres obserwacji: b/d    | Profilaktyka lub leczenie na żądanie, b/d o schemacie dawkowania   | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>b/d - ciężka;<br>Dorośli, 20-35 lat (średnia 27,5 lat)<br><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy na ciężką hemofilię w wieku 20-35 lat  | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Jakość życia – skala EQ-5D<br>Częstość występowania krwawień<br>Występowanie „stawu docelowego”<br>Ograniczenie mobilności<br>Roczna liczba dni absencji w pracy  |
| <b>Noone 2013</b>               | Retrospektywna analiza kwestionariuszy z danymi chorych dostarczonymi   | Profilaktyka lub leczenie na żądanie, b/d o schemacie dawkowania   | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>b/d - ciężka;  | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Jakość życia – skala EQ-5D  |



w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| ID badania, źródło finansowania             | Metodyka   | Interwencje  | Populacja   | Punkty końcowe   |
|---|--|--|---|--|
|   | przez ośrodki uczestniczące w badaniu<br>Okres obserwacji: b/d   |  | Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat),<br><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy na ciężką hemofilię A lub B w wieku od 18 do 25 lat  | Częstość występowania krwawień<br>Występowanie „stawu docelowego”<br>Liczba stawów ze zmniejszoną mobilnością<br>Częstość występowania bólu<br>Operacja lub inny inwazyjny zabieg<br>Wymiar zatrudnienia<br>Liczba utraconych dni w szkole/pracy   |
| Schramm 2002 (wraz z publikacją Royal 2002) | Badanie przekrojowe,<br>Okres obserwacji: 6 mc   | Profilaktyka 2-3 razy w tygodniu lub leczenie na żądanie, nie podano informacji o schemacie dawkowania czynników krzepnięcia | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>b/d - ciężka;<br>b/d – umiarkowana;<br>Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83),<br><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy na umiarkowaną lub ciężką hemofilię A lub B, nie poddawani aktualnie schematowi wywoływania tolerancji immunologicznej, w wieku co najmniej 12 lat, leczeni w latach 1996-1998 | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Jakość życia – skala SF-36<br>Częstość występowania krwawień<br>Wizyty u lekarza rodzinnego<br>Liczba wizyt w centrum leczenia hemofilii<br>Czas trwania i częstość hospitalizacji<br>Absencja w pracy   |
| Tagliaferri 2008                            | Retrospektywne badanie kohortowe, chorzy stanowili swoją własną kontrolę<br>Okres obserwacji:<br>Dorośli:<br>PROF.: mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat)<br>OD: 12 m-cy przed PROF. | Leczenie na żądanie w dzieciństwie a następnie zmiana terapii na profilaktykę wtórną   | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>b/d - ciężka;<br>Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76), średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat,<br><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, którzy zmienili terapię na profilaktykę i kontynuowali ją przez co najmniej 2 lata, bez inhibitora      | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Jakość życia – skala VAS<br>Jakość życia – skala EQ-5D<br>Częstość występowania krwawień<br>Ocena ortopedyczna<br>Wynik w skali Pettersson<br>Częstość hospitalizacji, wizyt w centrum leczenia hemofilii<br>Liczba wizyt u ortopedy<br>Liczba cykli fizjoterapii<br>Częstość wykonywania badań<br>Liczba utraconych dni |
| Van Dijk 2005                               | Badanie retrospektywne, analiza danych z dwóch kohort które zmieniły terapię z profilaktyki na leczenie na żądanie   | Profilaktyka w dzieciństwie a następnie zmiana terapii na leczenie na żądanie  | Odsetek dzieci b/d<br>Postać hemofilii, n (%):<br>b/d - ciężka;<br>Dorośli, mediana wieku 26,2-26,5 lat,<br><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, urodzeni w   | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Częstość występowania krwawień<br>Wynik kliniczny  |

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka   | Interwencje   | Populacja  | Punkty końcowe  |
|---------------------------------|--|---|--|---|
|                                 | Okres obserwacji:<br>Mediana okresu obserwacji<br>Profilaktyka w dzieciństwie a następnie zmiana terapii na leczenie na żądanie<br>19 lat, mediana czasu trwania profilaktyki 12,5 do 16,6 lat |   | latach 1970-1980   | Wyniki w skali Pettersson   |
| <i>Fischer 2001b</i>            | Badanie obserwacyjne<br>Okres obserwacji: Mediana okresu obserwacji 17 lat<br>Mediana czasu trwania profilaktyki 16,1 lat w grupie PROF. oraz 7,9 lat w grupie OD                              | Profilaktyka w dzieciństwie a następnie zmiana terapii na leczenie na żądanie | Dorośli, mediana wieku 23,4 lat,<br><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, urodzeni w latach 1970-1980 | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u><br>Częstość występowania krwawień<br>Wyniki w skali Pettersson |

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

#### Badania pierwotne (porównanie rFIX vs pdFIX)

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Benefix względem komparatorów spełniających kryteria włączenia do analizy. Jakość danych i wagę punktów końcowych podmiot odpowiedzialny ocenił w skali GRADE.

Cztery badania (*Monahan 2010, Shapiro 2005, Lambert 2007, Roth 2001*) to prospektywne badania jednoramienne oceniające zastosowanie rFIX, ich jakość w skali GRADE oceniono jako bardzo niską. Badanie *Berntorp 2012* jest rejestrem europejskim przeprowadzonym na dużej próbie z długim okresem obserwacji, jednak ze względu na ograniczenia badania dotyczące niepełnej spójności z populacją docelową oraz dużej utraty chorych jakość danych oceniono jako bardzo niską. Tak samo oceniono jakość danych pochodzących z publikacji *Poon 2002*.

Jakość jedyne badania randomizowanego *Valentino 2014*, oceniono jako niską, ponieważ pomimo, iż jest to badanie randomizowane uwzględniono jedynie wyniki z pojedynczych ramion tego badania.

Jakość danych z badań eksperymentalnych jednoramiennych oceniających zastosowanie pdFIX (*Berntorp 2001, Lissitchkov 2010, Lissitchkov 2011, Mauser-Bunschoten 2011, Serban 2012*) oceniono jako bardzo niską. Jakość retrospektywnych badań obserwacyjnych *Knobe 2002* oraz *Gascoigne 2004* oceniono jako bardzo niską. Ocena badania *Knobe 2002* była związana przede wszystkim z bardzo niską liczebnością próby oraz brakiem szczegółowych informacji odnośnie rodzaju stosowanej profilaktyki. Z kolei w przypadku badania *Gascoigne 2004* podstawą takiej oceny była niepełna zgodność z populacją docelową oraz łączne przedstawienie wyników dla profilaktyki oraz leczenia na żądanie.

#### Badania pierwotne (porównanie profilaktyki vs leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B)

Jakość danych i wagę punktów końcowych podmiot odpowiedzialny ocenił w skali GRADE. Jakość danych z badania *Valentino 2014* oceniono jako wysoką, należy podkreślić że nie obniżano oceny ze względu na brak randomizacji, jak w przypadku porównania rFIX vs pdFIX. Z kolei jakość badania *Jackson 2014* oceniono jako niską.

#### Badania pierwotne (porównanie profilaktyki vs leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B lub A)

Jakość danych i wagę punktów końcowych podmiot odpowiedzialny ocenił w skali GRADE. Jakość danych z badań (*Fischer 2002, Khoriaty 2005, Mondorf 2013, Noone 2011, Noone 2013, Schramm 2002, Steen Carlsson 2003, Szucs 1998, Tagliaferri 2008, Van Djik 2005, Fischer 2001b*) oceniono jako bardzo niską.

#### Wśród ograniczeń jakości badań włączonych do analizy autorzy dostarczonej analizy wymienili:

- „nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo rFIX względem pdFIX w profilaktyce krwawień u dzieci;
- dla porównania rFIX względem leczenia na żądanie odnaleziono jedno badanie randomizowane jednak o stosunkowo krótkim okresie obserwacji;
- badania jednoramienne uwzględnione do porównania rFIX względem pdFIX są bardzo zróżnicowane pod względem metodyki oraz populacji, w związku z czym porównywanie wyników w nich uzyskanych jest bardzo utrudnione;
- ze względu na ograniczone dane odnośnie wyników wyłącznie dla populacji dorosłych lub dzieci, do analizy włączano również badania na populacji mieszanej obejmującej zarówno dorosłych jak i dzieci;
- w celu oceny punktów końcowych takich jak jakość życia, częstość wykonywania operacji czy częstość hospitalizacji uwzględniono wyniki badań, w których uczestniczyli chorzy na hemofilię A oraz B, w związku z czym populacja nie jest w pełni zgodna z populacją docelową;
- nie we wszystkich badaniach chorzy stosowali wyłącznie profilaktykę rutynową, u części chorych stosowano profilaktykę przerywaną a wyniki przedstawiono łącznie;
- część wyników uwzględnionych w analizie, to dane odczytane z wykresów, w związku z czym obarczone są one określoną niepewnością;
- w części badań wyniki dotyczą bardzo małej populacji, w związku z czym wnioskowanie odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic pomiędzy grupami jest utrudnione;
- w badaniach *Van Djik 2005* oraz *Fisher 2001b* wskazano, że dla punktów końcowych takich jak ocena kliniczna czy wynik w skali Pettersson, okres obserwacji od przerwania terapii jest zbyt krótki aby móc je w miarodajny sposób ocenić;
- nie we wszystkich badaniach sposób prezentacji danych umożliwiał ocenę istotności statystycznej

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

---

różnic pomiędzy grupami”.

Uwagi AOTM:

Nie uwzględniono badań (*Lissitshov 2013, Martorell 2009, Ewenstein 2002, Chowdary 2001, White 1998*) oceniających farmakokinetykę czynników IX.

Należy podkreślić, że istotnym punktem w analizie skuteczności rekombinowanego i osoczopochodnego czynnika IX jest porównanie właściwości farmakokinetycznych obu czynników, w tym poziomu odzysku czynnika krzepnięcia IX – wzrostu poziomu czynnika IX w osoczu ludzkim po podaniu czynnika IX (j.m.).

Pomimo, że czynnik IX rekombinowany wykazuje identyczne właściwości hemostatyczne jak czynnik osoczopochodny, posttranslacyjne modyfikacje powodują zmianę odzysku produktu rekombinowanego w osoczu *in vivo*. Czynnik IX rekombinowany wykazuje swoiście mniejszy odzysk w osoczu w porównaniu do takich samych dawek czynnika osoczopochodnego. Po wstrzyknięciu czynnika rekombinowanego wzrost stężenia czynnika IX w krwioobiegu biorcy jest mniejszy niż po podaniu czynnika osoczopochodnego.

Badania nad farmakokinetyką rekombinowanego czynnika IX i osoczopochodnego czynnika IX wykazały konieczność stosowania większych dawek czynnika IX rekombinowanego niż czynnika IX osoczopochodnego dla uzyskania tego samego efektu terapeutycznego u chorych na hemofilię B.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez Wnioskodawcę nie przeprowadzono syntezy jakościowej dowodów. Wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie w formie tabelaryzowanej.

Według autorów przedstawionej analizy ograniczenie stanowi heterogeniczność populacji, zróżnicowanie pod względem interwencji i metodyki.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości ocenianego leku nad alternatywną technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu.

#### WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA rFIX Vs pdFIX

Częstość występowania krwawień ogółem oceniano w 4 badaniach (*Monahan 2010, Shapiro 2005, Lambert 2007, Roth 2001*), w których stosowano rFIX oraz w jednym badaniu (*Serban 2012*) oceniającym zastosowanie pdFIX. Wszystkie badania były prospektywne eksperymentalne – wyniki przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24. Częstość występowania krwawień (odsetki chorych ze zdarzeniem)

| Punkt końcowy   | Badanie                        | Populacja                              | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji                                  | Częstość występowania |    |
|---|--------------------------------|--|--------------------------------------|---|-----------------------|----|
|   |                                |  |                                      |   | n (%)                 | N  |
| Krwawienia  | <i>Monahan 2010</i>            | Dzieci, ciężka HB, PTP                 | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 15* (68,2)            | 22 |
|   | <i>Shapiro 2005</i>            | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP     | 58 (36)** do 76 (32)**               | profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna) - rFIX | 27 (84,4)             | 32 |
|   | <i>Lambert 2007</i>            | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP   | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 11 (64,7)             | 17 |
|   | <i>Roth 2001</i>               | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP   | 106                                  | wtórna profilaktyka rutynowa - rFIX                 | 16 (84,2)             | 19 |
|   | <i>Serban 2012 (część PK)</i>  | Mieszana, ciężka HB <sup>^</sup> , PTP | min. 26                              | profilaktyka - pdFIX (Haemonine)                    | 7# (53,8)             | 13 |
|   | <i>Serban 2012 (część BP)</i>  |  | 26 lub 50 dni ekspozycji na lek      |   | 6## (40,0)            | 15 |
|   | <i>Serban 2012 (część CUP)</i> |  | 16 do 58                             |   | 4 (28,6)              | 14 |
| Poważne (ang. <i>major</i> ) krwawienia                       | <i>Mauser-Bunschoten 2011</i>  | Mieszana, ciężka HB, PTP               | 161                                  | profilaktyka (23% chorych) - pdFIX (Nonafact)       | 14 (53,8)             | 26 |
| Spontaniczne krwawienia                                       | <i>Monahan 2010</i>            | Dzieci, ciężka HB, PTP                 | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 5 (22,7)              | 22 |
|   | <i>Lambert 2007</i>            | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP   | 25,6 (9,3 do 40,0)                   |   | 6 (35,2)              | 17 |
| Spontaniczne krwawienia występujące ≤48 godz. po podaniu leku | <i>Roth 2001</i>               | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP   | 106                                  | wtórna profilaktyka rutynowa - rFIX                 | 7 (36,8)              | 19 |
| Krwawienia do stawów  | <i>Monahan 2010</i>            | Dzieci, ciężka HB, PTP                 | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 7 (31,8)              | 22 |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Punkt końcowy                                       | Badanie                | Populacja                | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji               | Częstość występowania |    |
|---|------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----|
|   |                        |                          |                                      |                                  | n (%)                 | N  |
| Krwawienia do stawów                                | Serban 2012 (część PK) | Mieszana, ciężka HB, PTP | min. 26                              | profilaktyka - pdFIX (Haemonine) | 5# (38,5)             | 13 |
| Krwawienia pozastawowe                              |                        | Mieszana, ciężka HB, PTP | min. 26                              |                                  | 4 (30,8)              | 13 |
| Krwawienia wymagające włączenia leczenia na żądanie |                        |                          |                                      |                                  | 5 (38,5)              | 13 |

\*u 13 z tych osób (86,7%) wystąpił jeden epizod krwawień; \*\*SD; #określone w badaniu jako ostre (ang. *acute*); ## u 6 chorych wystąpiło 11 krwawień (9 o łagodnym i 2 o średnim nasileniu); 5 z tych krwawień (3 o łagodnym i 2 o średnim nasileniu) zgłoszonych u 3 osób wymagały dodatkowego leczenia na żądanie, wszystkie opanowane pojedynczym wstrzyknięciem leku; ^w części BP 33,3% chorych z postacią co najwyżej umiarkowaną; PTP – ang. previously treated patients – chorzy uprzednio leczeni; PUP – ang. previously untreated patients – chorzy uprzednio nie leczeni; HB- hemofilia B; CUP - ang. compassionate use program - indywidualnego stosowania; PK - część badania włączonego do analizy dotycząca farmakokinetyki;

Podsumowano punkty końcowe, które były jednocześnie oceniane w badaniach z zastosowaniem rFIX jak i pdFIX w ramach profilaktyki.

W dwóch badaniach *Monahan 2010*, *Shapiro 2005* dotyczących zastosowania rFIX w populacji pediatrycznej, krwawienia wystąpiły odpowiednio u 68,2% i 84,4% chorych z ciężką i ciężką/umiarkowaną postacią HB. W pozostałych dwóch badaniach *Lambert 2007*, *Roth 2001* dotyczących zastosowania rFIX w populacji mieszanej obejmującej dorosłych jak i dzieci, odsetki chorych, u których wystąpiły krwawienia wynosiły odpowiednio 64,7% (ciężka/umiarkowana postać HB) i 84,2% (ciężka/umiarkowana/łagodna HB). Krwawienia do stawów w populacji pediatrycznej z ciężką postacią HB stosujących rFIX wystąpiły u 31,8% chorych (*Monahan 2010*).

W badaniu *Serban 2012* (część PK, BP, CUP) dotyczącym zastosowania pdFIX w populacji mieszanej z ciężką HB, częstość występowania krwawień wynosiła od 28,6% do 53,8%, natomiast krwawienia do stawów wystąpiły u 38,5% chorych (część PK).

Częstość występowania krwawień oceniane jako liczbę zdarzeń analizowano w 4 badaniach (*Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Lambert 2007*, *Roth 2001*), w których stosowano rFIX oraz w 2 badaniach (*Serban 2012*, *Mauser-Bunschoten 2011*) oceniających zastosowanie pdFIX. Wszystkie badania były prospektywne eksperymentalne – wyniki przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 25. Częstość występowania krwawień (liczba zdarzeń)

| Punkt końcowy | Badanie                       | Populacja                              | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji                                  | Częstość występowania |     |
|---------------|-------------------------------|--|--------------------------------------|---|-----------------------|-----|
|               |                               |  |                                      |   | n (%)                 | N   |
| Krwawienia    | <i>Monahan 2010</i>           | Dzieci, ciężka HB, PTP                 | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 44 (100,0)            | 44  |
|               | <i>Shapiro 2005</i>           | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP     | 58 (36)** do 76 (32)**               | profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna) - rFIX | 246 (100,0)           | 246 |
|               | <i>Lambert 2007</i>           | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP   | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 26 (100,0)            | 26  |
|               | <i>Roth 2001</i>              | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP   | 106                                  | wtórna profilaktyka rutynowa - rFIX                 | 203 (100,0)           | 203 |
|               | <i>Serban 2012</i> (część PK) | Mieszana, ciężka HB <sup>^</sup> , PTP | min. 26                              | profilaktyka - pdFIX (Haemonine)                    | 27##                  | 27  |



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Punkt końcowy  | Badanie                 | Populacja                                    | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji                                  | Częstość występowania |      |
|--|-------------------------|--|--------------------------------------|---|-----------------------|------|
|  |                         |  |                                      |   | n (%)                 | N    |
|  |                         |  |                                      |   | (100,0)               |      |
|  | Serban 2012 (część CUP) |  | 16 do 58                             |   | 63##<br>(100,0)       | 63   |
| Poważne (ang. <i>major</i> ) krwawienia                        | Mauser-Bunschoten 2011  | Mieszana, ciężka HB, PTP                     | 161                                  | profilaktyka (23% chorych) - pdFIX (Nonafact)       | 19 (100,0)            | 19   |
| Krwawienia drobne (ang. <i>minor</i> )                         |                         |  |                                      |   | 1617 (100,0)          | 1617 |
| Spontaniczne krwawienia  | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP                       | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 7 (15,9)              | 44   |
|  | Shapiro 2005            | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP           | 58 (36)** do 76 (32)**               | profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna) - rFIX | 56 (22,8)             | 246  |
|  | Lambert 2007            | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP         | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 6 (23,1)              | 26   |
|  | Roth 2001               | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP | 106                                  | wtórna profilaktyka rutynowa - rFIX                 | 139 (68,5)            | 203  |
| Spontaniczne krwawienia występujące ≤48 godz. po podaniu leku  | Roth 2001               | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP         | 106                                  | wtórna profilaktyka rutynowa - rFIX                 | 27 (13,3)             | 203  |
|  | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP                       | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 1* (2,3)              | 44   |
|  | Shapiro 2005            | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP           | 58 (36)** do 76 (32)**               | profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna) - rFIX | 6** (2,4)             | 246  |
|  | Lambert 2007            | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP         | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 2*** (7,8)            | 26   |
| Spontaniczne krwawienia występujące >48 godz. po podaniu leku  | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP                       | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 6 (13,6)              | 44   |
|  | Shapiro 2005            | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP           | 58 (36)** do 76 (32)**               | profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna) - rFIX | 50 (20,3)             | 246  |
|  | Lambert 2007            | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP         | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 4 (15,4)              | 26   |
| Spontaniczne krwawienia, występujące >72 godz. po podaniu leku | Roth 2001               | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP | 106                                  | wtórna profilaktyka rutynowa - rFIX                 | 85 (41,9)             | 203  |
| Krwawienia spowodowane urazem (ogółem)                         | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP                       | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 37 (84,1)             | 44   |
|  | Shapiro 2005            | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP           | 58 (36)** do 76 (32)**               | profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna) - rFIX | 175 (71,1)            | 246  |
|  | Lambert 2007            | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP         | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 19 (73,1)             | 26   |
|  | Roth 2001               | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP         | 106                                  | wtórna profilaktyka rutynowa - rFIX                 | 64 (31,5)             | 203  |
| Krwawienia spowodowane   | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP                       | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 16 (36,4)             | 44   |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Punkt końcowy   | Badanie                       | Populacja                            | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji                                  | Częstość występowania |      |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------|------|
|   |                               |                                      |                                      |   | n (%)                 | N    |
| urazem, występujące <48 godz. po podaniu leku                                     | <i>Lambert 2007</i>           | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 5 (19,2)              | 26   |
| Krwawienia spowodowane urazem, występujące ≥48 godz. po podaniu leku              | <i>Monahan 2010</i>           | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 21 (47,7)             | 44   |
|   | <i>Lambert 2007</i>           | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 14 (53,8)             | 26   |
| Krwawienia do stawów  | <i>Monahan 2010</i>           | Dzieci, ciężka HB, PTP,              | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 12 (27,3)             | 44   |
| Krwawienia do stawów  | <i>Serban 2012 (część PK)</i> | Mieszana, ciężka HB, PTP,            | min. 26                              | profilaktyka - pdFIX (Haemonine)                    | 12 (44,4) ##          | 27   |
| Krwawienia pozastawowe  | <i>Monahan 2010</i>           | Dzieci, ciężka HB, PTP,              | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 32 (72,7)             | 44   |
| Krwawienia pozastawowe  | <i>Serban 2012 (część PK)</i> | Mieszana, ciężka HB, PTP             | min. 26                              | profilaktyka - pdFIX (Haemonine)                    | 15 (55,6) ##          | 27   |
| Krwawienia o nieznannej etiologii   | <i>Shapiro 2005</i>           | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP   | 58 (36)** do 76 (32)**               | profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna) - rFIX | 15 (6,1)              | 246  |
|   | <i>Lambert 2007</i>           | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 1 (3,8)               | 26   |
| Krwawienia, które udało się powstrzymać jednym lub dwoma wlewami leku             | <i>Monahan 2010</i>           | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 39 (88,6)             | 44   |
|   | <i>Mauser-Bunschoten 2011</i> | Mieszana, ciężka HB, PTP             | 161                                  | profilaktyka (23% chorych) - pdFIX (Nonafact)       | 1547 (95,7)           | 1617 |
| Krwawienia do stawów, które udało się powstrzymać jednym lub dwoma wlewami leku   | <i>Monahan 2010</i>           | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 10 (83,3)             | 12   |
| Krwawienia pozastawowe, które udało się powstrzymać jednym lub dwoma wlewami leku | <i>Monahan 2010</i>           | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 29 (90,6)             | 32   |

\*krwawienie w obrębie kolana wystąpiło u 3-letniego chorego z poważnymi wylewami do stawów w wywiadzie (wymagającymi hospitalizacji), w tym w obrębie tego stawu; \*\* odsetek chorych, u których wystąpiły wczesne spontaniczne krwawienia był niższy u tych, którzy dostawali co najmniej 2 razy rFIX tygodniowo (3/24 osoby, 12,5%) w porównaniu do tych, którzy otrzymywali lek tylko raz w tygodniu (2/8 chorych, 25,0%); \*\*\*epizod krwimoczny odnotowany w 47,5 godzinie po profilaktycznym podaniu rFIX uznano za jedyne wczesne krwawienie zakwalifikowane zgodnie z protokołem jako brak efektu terapeutycznego, ponieważ pojawiło się w ciągu 48 godzin od podania leku bez obecności czynników zakłócających, które tłumaczyłyby to zdarzenie; ##określone w badaniu jako ostre (ang. *acute*); PTP – ang. previously treated patients – chorzy uprzednio leczeni; PUP – ang. previously untreated patients – chorzy uprzednio nie leczeni; HB- hemofilia B; CUP - ang. compassionate use program - indywidualnego stosowania; PK - część badania włączonego do analizy dotycząca farmakokinetyki;

Podsumowano punkty końcowe, które były jednocześnie oceniane w badaniach z zastosowaniem rFIX jak i pdFIX w ramach profilaktyki.

W dwóch badaniach *Monahan 2010*, *Shapiro 2005* dotyczących zastosowania rFIX w populacji pediatrycznej oraz dwóch badaniach *Lambert 2007*, *Roth 2001* dotyczących zastosowania rFIX w populacji mieszanej obejmującej dorosłych jak i dzieci, częstość występowania krwawień (oceniana jako liczba zdarzeń) wynosiła 100%. W badaniu *Serban 2012* (część PK, CUP) dotyczącym zastosowania pdFIX w populacji mieszanej z ciężką postacią HB, częstość występowania krwawień (oceniana jako

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

liczba zdarzeń) wynosiła 100%.

Krwawienia do stawów w populacji pediatrycznej z ciężką postacią HB stosujących rFIX (Monahan 2010) wystąpiły u 27,3% chorych. Natomiast w mieszanej populacji z ciężką postacią HB stosującej pdFIX (Serban 2012 część PK) krwawienia do stawów wystąpiły u 44,4% chorych.

Częstość występowania krwawień wyrażoną jako wskaźnik rocznej lub miesięcznej liczby krwawień oceniano w pięciu badaniach (Monahan 2010, Shapiro 2005, Lambert 2007, Roth 2001, Valentino 2014), w których stosowano rFIX oraz w jedno badanie (Serban 2012) oceniających zastosowanie pdFIX. Valentino 2014 było jedynym badaniem randomizowanym, pozostałe badania to prospektywne eksperymentalne – wyniki przedstawiono w Tabeli 26.

**Tabela 26. Roczna oraz miesięczna częstość występowania krwawień**

| Punkt końcowy   | Badanie                 | Populacja                             | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji                       | Częstość występowania    |
|---|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------|
|   |                         |                                       |                                      |  | n (SD)                   |
| Roczna częstość występowania krwawień   | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP,               | 28,6 (10,0)                          | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 3,7 (b/d)                |
|   | Lambert 2007            | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 3,11 <sup>-1</sup> (b/d) |
|   | Valentino 2014          | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, | 16                                   | profilaktyka wtórna - rFIX 2x50 j.m./kg  | 2,6 (9,14)               |
|   | Valentino 2014          | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, | 16                                   | profilaktyka wtórna - rFIX 1x100 j.m./kg | 4,6 (8,63)               |
|   | Serban 2012 (część PK)  | Mieszana, ciężka HB, PTP,             | min. 26                              | Profilaktyka - pdFIX (Haemonine)         | 4,1 (5,3)                |
|   | Serban 2012 (część BP)  | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, | 26 lub 50 dni ekspozycji na lek      | Profilaktyka - pdFIX (Haemonine)         | 1,7* (2,4)               |
| Roczna liczba dni w czasie których występowały krwawienia                                 | Serban 2012 (część CUP) | Mieszana, ciężka HB, PTP,             | 16 do 58                             | Profilaktyka - pdFIX (Haemonine)         | 6,0 (11,5)               |
| Roczna częstość występowania krwawień – dawkowanie 1x/tydz.                               | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP,               | 34,6 (11,7)                          | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 3,1 (b/d)                |
| Roczna częstość występowania krwawień – dawkowanie 1-2 x/tydz.                            | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP                | 10,8 (n/d)                           | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 4,9 (b/d)                |
| Roczna częstość występowania krwawień – dawkowanie 2x/tydz.                               | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP                | 25,5 (4,8)                           | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 4,3 (b/d)                |
| Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych (niezależnie od schematu dawkowania) | Monahan 2010            | Dzieci, ciężka HB, PTP                | 28,6 (10,0)                          | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 0,58 (b/d)               |
| Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych                                      | Lambert 2007            | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP  | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 0,72-1 (b/d)             |
|   | Valentino 2014          | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP  | 16                                   | profilaktyka wtórna - rFIX 2x50 j.m./kg  | 1,7 (4,20)               |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Punkt końcowy  | Badanie                               | Populacja                            | Okres obserwacji<br>(zakres)<br>[tygodnie] | Rodzaj interwencji                       | Częstość występowania |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|--|--|-----------------------|
|  |                                       |                                      |  |  | n (SD)                |
|  | <i>Valentino 2014</i>                 | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP | 16   | profilaktyka wtórna - rFIX 1x100 j.m./kg | 3,5 (8,90)            |
| Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych – dawkowanie 1x/tydz.           | <i>Monahan 2010</i>                   | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 34,6 (11,7)                                | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 0,84 (b/d)            |
| Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych – dawkowanie 1-2 x/tydz.        | <i>Monahan 2010</i>                   | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 10,8 (n/d)                                 | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 0 (b/d)               |
| Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych – dawkowanie 2x/tydz.           | <i>Monahan 2010</i>                   | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 25,5 (4,8)                                 | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 0,34 (b/d)            |
| Roczna częstość występowania krwawień do stawów                                      | <i>Valentino 2014</i>                 | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP | 16   | profilaktyka wtórna - rFIX 2x50 j.m./kg  | 1,9 (4,50)            |
|  | <i>Valentino 2014</i>                 | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP | 16   | profilaktyka wtórna - rFIX 1x100 j.m./kg | 3,6 (8,30)            |
| Roczna częstość występowania krwawień do stawów (niezależnie od schematu dawkowania) | <i>Monahan 2010</i>                   | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 28,6 (10,0)                                | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 1,0 (b/d)             |
| Roczna częstość występowania krwawień do stawów – dawkowanie 1x/tydz.                | <i>Monahan 2010</i>                   | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 34,6 (11,7)                                | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 1,4 (b/d)             |
| Roczna częstość występowania krwawień do stawów – dawkowanie 1-2 x/tydz.             | <i>Monahan 2010</i>                   | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 10,8 (n/d)                                 | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 0 (b/d)               |
| Roczna częstość występowania krwawień do stawów – dawkowanie 2x/tydz.                | <i>Monahan 2010</i>                   | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 25,5 (4,8)                                 | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 0,69 (b/d)            |
| Roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem                           | <i>Valentino 2014</i>                 | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP | 16   | profilaktyka wtórna - rFIX 2x50 j.m./kg  | 1,2 (2,40)            |
|  | <i>Valentino 2014</i>                 | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP | 16   | profilaktyka wtórna - rFIX 1x100 j.m./kg | 0,9 (3,00)            |
| Miesięczna częstość występowania krwawień  | <i>Monahan 2010 (raport EMA 2013)</i> | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 27,1 (8,0; 48,9)                           | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 0,303 (b/d)           |
|  | <i>Serban 2012 (część BP)</i>         | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP | 26 lub 50 dni ekspozycji na lek            | Profilaktyka - pdFIX (Haemonine)         | 0,1 (0,2)             |
| Miesięczna częstość występowania krwawień spontanicznych                             | <i>Monahan 2010 (raport EMA 2013)</i> | Dzieci, ciężka HB, PTP               | 27,1 (8,0; 48,9)                           | profilaktyka rutynowa - rFIX             | 0,048 (b/d)           |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Punkt końcowy   | Badanie                               | Populacja              | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji           | Częstość występowania |
|---|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
|   |                                       |                        |                                      |                              | n (SD)                |
| Miesięczna częstość występowania krwawień związanych z urazem | <i>Monahan 2010 (raport EMA 2013)</i> | Dzieci, ciężka HB, PTP | 27,1 (8,0; 48,9)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX | 0,255 (b/d)           |

\*w badaniu określone jako ostre (ang. acute); PTP – ang. previously treated patients – chorzy uprzednio leczeni; PUP – ang. previously untreated patients – chorzy uprzednio nie leczeni; HB- hemofilia B; CUP - ang. compassionate use program - indywidualnego stosowania; PK - część badania włączonego do analizy dotycząca farmakokinetyki; BP - część badania włączonego do analizy dotycząca bezpieczeństwa; CUP - ang. compassionate use program - indywidualnego stosowania;

Podsumowano punkty końcowe, które były jednocześnie oceniane w badaniach z zastosowaniem rFIX jak i pdFIX w ramach profilaktyki.

W badaniu *Monahan 2010* dotyczącym zastosowania rFIX w populacji pediatrycznej z ciężką postacią HB, roczna oraz miesięczna częstość występowania krwawień wyniosły odpowiednio 3,7 i 0,303.

W pozostałych dwóch badaniach *Lambert 2007*, *Valentino 2014* dotyczących zastosowania rFIX w ramach profilaktyki w populacji mieszanej obejmującej dorosłych jak i dzieci z ciężką/umiarkowaną postacią HB, roczna częstość występowania krwawienia wynosiła odpowiednio  $3,11^{-1}$  i od 2,6 do 4,6. W badaniu *Serban 2012* (część PK, BP) dotyczącym zastosowania pdFIX w populacji mieszanej roczna częstość występowania krwawień wynosiła odpowiednio 4,1 i 1,7, natomiast w badaniu *Serban 2012* (część BP) miesięczna częstość występowania krwawień wynosiła 0,1.

Odpowiedź na leczenie (ocena przez badacza i/lub chorego) oceniano w czterech badaniach (*Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Lambert 2007*, *Roth 2001*), w których stosowano rFIX oraz w cztery badania (*Serban 2012*, *Mauser-Bunschoten 2011*, *Lissitchkov 2010*, *Lissitchkov 2011*) oceniających zastosowanie pdFIX. Wszystkie badania były prospektywne eksperymentalne – wyniki przedstawiono w Tabeli 27.

**Tabela 27. Ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego**

| Punkt końcowy  | Badanie                       | Populacja                | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji                             | Częstość występowania |                 |
|--|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--|-----------------------|-----------------|
|  |                               |                          |                                      |  | n (%)                 | N               |
| Odpowiedź na pierwszą dawkę leku, stosowaną w leczeniu krwawienia, oceniona jako „doskonała” lub „dobra” | <i>Monahan 2010</i>           | Dzieci, ciężka HB, PTP   | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                   | 39 (88,6)             | 44*             |
| Odpowiedź na pierwszą dawkę leku, stosowaną w leczeniu krwawienia, oceniona jako „przeciętna”            | <i>Monahan 2010</i>           | Dzieci, ciężka HB, PTP   | 28,6 (8,2; 49,4)                     | profilaktyka rutynowa - rFIX                   | 5 (11,4)              | 44*             |
| Efekt kliniczny: doskonały   | <i>Mauser-Bunschoten 2011</i> | Mieszana, ciężka HB, PTP | 161                                  | profilaktyka (23% chorych) - pdFIX (Nonafact®) | 13 (68,4)             | 19 <sup>^</sup> |
| Efekt kliniczny: dobry   |                               |                          |                                      |  | 5 (26,3)              | 19 <sup>^</sup> |
| Efekt kliniczny: umiarkowany   |                               |                          |                                      |  | 1 (5,3)               | 19 <sup>^</sup> |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Punkt końcowy   | Badanie                | Populacja                              | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji                                  | Częstość występowania |       |
|---|------------------------|--|--------------------------------------|---|-----------------------|-------|
|   |                        |  |                                      |   | n (%)                 | N     |
| Odpowiedź oceniona jako „doskonała”                           | Shapiro 2005           | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP     | 58 (36)** do 76 (32)**               | profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna) - rFIX | 157(91,3)***          | 172** |
| Odpowiedź oceniona jako „efektywna”                           |                        |  |                                      |   | 11 (6,4)              | 172** |
| Odpowiedź oceniona jako „nieadekwatna”                        |                        |  |                                      |   | 3 (1,7)               | 172** |
| Zastosowana terapia: bardzo przydatna                         | Lambert 2007           | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP   | 25,6 (9,3 do 40,0)                   | profilaktyka rutynowa - rFIX                        | 54 (80,5)             | 67#   |
| Zastosowana terapia: przydatna                                |                        |  |                                      |   | 12 (17,9)             | 67#   |
| Zastosowana terapia: niewielka przydatność                    |                        |  |                                      |   | 1 (1,4)               | 67#   |
| Zastosowana terapia: nieprzydatna                             |                        |  |                                      |   | 0 (0,0)               | 67#   |
| Zastosowana terapia: niekorzystna                             |                        |  |                                      |   | 0 (0,0)               | 67#   |
| Odpowiedź oceniona jako „doskonała” lub „efektywna”           | Roth 2001              | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP   | 106                                  | wtórna profilaktyka rutynowa - rFIX                 | b/d (93,1)            | b/d   |
| Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena chorego         | Serban 2012 (część PK) | Mieszana, ciężka HB <sup>^</sup> , PTP | min. 26                              | pofilaktyka - pdFIX (Haemonine)                     | 13 (92,9)             | 14    |
| Skuteczność oceniona jako „dobra” – ocena chorego             |                        |  |                                      |   | 1 (7,1)###            | 14    |
| Skuteczność oceniona jako „umiarkowana” – ocena chorego       |                        |  |                                      |   | 0 (0,0)               | 14    |
| Skuteczność oceniona jako „brak skuteczności” – ocena chorego |                        |  |                                      |   | 0 (0,0)               | 14    |
| Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena badacza         | Serban 2012 (część PK) | Mieszana, ciężka HB <sup>^</sup> , PTP | min. 26                              | pofilaktyka - pdFIX (Haemonine)                     | 14 (100,0)            | 14    |
| Skuteczność oceniona jako „dobra” – ocena badacza             |                        |  |                                      |   | 0 (0,0)               | 14    |
| Skuteczność oceniona jako „umiarkowana” – ocena badacza       |                        |  |                                      |   | 0 (0,0)               | 14    |
| Skuteczność oceniona jako „brak skuteczności” – ocena badacza |                        |  |                                      |   | 0 (0,0)               | 14    |
| Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena chorego         | Serban 2012 (część BP) | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP   | 26 lub 50 dni ekspozycji na lek      | Profilaktyka - pdFIX (Haemonine)                    | 12 (80,0)             | 15    |
| Skuteczność oceniona jako „dobra” – ocena chorego             |                        |  |                                      |   | 3 (20,0)              | 15    |
| Skuteczność oceniona jako „umiarkowana” – ocena chorego       |                        |  |                                      |   | 0 (0,0)               | 15    |
| Skuteczność oceniona jako „brak skuteczności” – ocena chorego |                        |  |                                      |   | 0 (0,0)               | 15    |
| Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena                 | Serban 2012 (część     | Mieszana,                              | 26 lub 50 dni                        | Profilaktyka -                                      | 14 (93,3)             | 15    |



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Punkt końcowy   | Badanie                 | Populacja                             | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji                                    | Częstość występowania |                  |
|---|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------|------------------|
|   |                         |                                       |                                      |   | n (%)                 | N                |
| badacza   | BP)                     | ciężka/umiarkowana HB, PTP            | ekspozycji na lek                    | pdFIX (Haemonine)                                     |                       |                  |
| Skuteczność oceniona jako „dobra” – ocena badacza             |                         |                                       |                                      |   | 1 (6,7)               | 15               |
| Skuteczność oceniona jako „umiarkowana” – ocena badacza       |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 15               |
| Skuteczność oceniona jako „brak skuteczności” – ocena badacza |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 15               |
| Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena chorego         | Serban 2012 (część CUP) | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, | 16 do 58                             | Profilaktyka - pdFIX (Haemonine)                      | 13 (92,9)             | 14               |
| Skuteczność oceniona jako „dobra” – ocena chorego             |                         |                                       |                                      |   | 1 (7,1)               | 14               |
| Skuteczność oceniona jako „umiarkowana” – ocena chorego       |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 14               |
| Skuteczność oceniona jako „brak skuteczności” – ocena chorego |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 14               |
| Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena badacza         | Serban 2012 (część CUP) | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, | 16 do 58                             | Profilaktyka - pdFIX (Haemonine)                      | 14 (100,0)            | 14               |
| Skuteczność oceniona jako „dobra” – ocena badacza             |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 14               |
| Skuteczność oceniona jako „umiarkowana” – ocena badacza       |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 14               |
| Skuteczność oceniona jako „brak skuteczności” – ocena badacza |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 14               |
| Tolerancja oceniona jako „doskonała” – ocena badacza          | Serban 2012 (część CUP) | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, | 16 do 58                             | Profilaktyka - pdFIX (Haemonine)                      | 13 (92,9)             | 14               |
| Tolerancja oceniona jako „dobra” – ocena badacza              |                         |                                       |                                      |   | 1 (7,1)               | 14               |
| Tolerancja oceniona jako „umiarkowana” – ocena badacza        |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 14               |
| Tolerancja oceniona jako „brak skuteczności” – ocena badacza  |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 14               |
| Hemostaza doskonała   | Lissitchkov 2010        | Mieszana, ciężka HB, PTP              | 52                                   | Profilaktyka wtórna ok. 84% chorych - pdFIX (Grifols) | 197 (93,4)            | 211 <sup>^</sup> |
| Hemostaza dobra   |                         |                                       |                                      |   | 14 (6,6)              | 211 <sup>^</sup> |
| Hemostaza średnia   |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 211 <sup>^</sup> |
| Brak hemostazy  |                         |                                       |                                      |   | 0 (0,0)               | 211 <sup>^</sup> |
| Hemostaza doskonała   | Lissitchkov 2011        | Mieszana,                             | 52                                   | profilaktyka  | 182 (100,0)           | 182 <sup>^</sup> |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Punkt końcowy     | Badanie | Populacja                  | Okres obserwacji (zakres) [tygodnie] | Rodzaj interwencji                          | Częstość występowania |                  |
|-------------------|---------|----------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------|------------------|
|                   |         |                            |                                      |   | n (%)                 | N                |
| Hemostaza dobra   |         | umiarkowana/ciężka HB, PTP |                                      | (prawdopodobnie wtórna) - pdFIX (AlphaNine) | 0 (0,0)               | 182 <sup>A</sup> |
| Hemostaza średnia |         |                            |                                      |   | 0 (0,0)               | 182 <sup>A</sup> |
| Brak hemostazy    |         |                            |                                      |   | 0 (0,0)               | 182 <sup>A</sup> |

\*liczba krwawień; \*\*liczba wszystkich odpowiedzi na profilaktyczny schemat leczenia, które wystąpiły u 32 chorych stosujących rutynową profilaktykę; \*\*\*odsetek odpowiedzi ocenionych jako „doskonała” był wyższy u chorych, którzy dostawali rFIX co najmniej 2 razy w tygodniu (94,1%) w porównaniu do tych, którzy dostawali raz w tygodniu (84,9%); #liczba wizyt; ##liczba chorych; ### u chorego wystąpiło 5 krwawień o łagodnym nasileniu, nie było potrzeby włączenia leczenia na żądanie; ^liczba infuzji; ^^poważne (ang. *major*) krwawienia; ); PTP – ang. previously treated patients – chorzy uprzednio leczeni; PUP – ang. previously untreated patients – chorzy uprzednio nie leczeni; HB- hemofilia B; CUP - ang. compassionate use program - indywidualnego stosowania; PK - część badania włączonego do analizy dotycząca farmakokinetyki; BP - część badania włączonego do analizy dotycząca bezpieczeństwa;

Podsumowano punkty końcowe, które były jednocześnie oceniane w badaniach z zastosowaniem rFIX jak i pdFIX w ramach profilaktyki.

W badaniu *Monahan 2010* dotyczącym zastosowania rFIX w populacji pediatrycznej z ciężką postacią HB, odpowiedź na pierwszą dawkę leku stosowaną w leczeniu krwawienia oceniono jak doskonała lub dobra w 88,6% wszystkich krwawień. Natomiast w populacji pediatrycznej z ciężką/umiarkowaną postacią HB (badanie *Shapiro 2005*) 91,1% odpowiedzi została oceniona jako doskonała. W populacji mieszanej obejmującej dorosłych jak i dzieci z ciężką/umiarkowaną postacią HB stosującej rFIX, terapia została oceniona jako bardzo przydatna w przypadku 80,5% oraz została oceniona jako doskonała lub efektywna w 93,1% przypadków odpowiednio w badaniu *Lambert 2007* i *Roth 2001*.

Z kolei zastosowania pdFIX w populacji mieszanej obejmującej dorosłych jak i dzieci z ciężką/umiarkowaną postacią HB (badanie *Mauser-Bunschoten 2011*) wiązało się z oceną efektu klinicznego jako doskonały w przypadku 68,4% infuzji oraz w 26,3% jako dobry. W badaniu *Serban 2012* dotyczącym w populacji mieszanej z ciężką/umiarkowaną postacią HB lek został oceniony jako doskonała przez 80% i 92,9% chorych odpowiednio w badaniu *Serban 2012* (część BP) i (część PK) oraz 93,3% i 100% badaczy odpowiednio w badaniu *Serban 2012* (część BP) i (część PK). Natomiast tolerancja pdFIX została oceniona jako doskonała przez 92,9% badaczy (*Serban 2012* część CUP).

## **WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA PROFILAKTYKI rFIX WZGLĘDEM LECZENIA NA ŻĄDANIE rFIX U CHORYCH NA HEMOFILIĘ B**

Częstość występowania krwawień oceniano w jednym badaniu randomizowanym *Valentino 2014*, porównującym zastosowanie rFIX (w dwóch dawkach: 50 j.m./kg 2x w tyg. i 100 j.m./kg 1x w tyg.) w grupie chorych stosujących profilaktykę vs chorych stosujących leczenie na żądanie – wyniki przedstawiono w Tabeli 28.

**Tabela 28. Roczna częstość występowania krwawień na podstawie badania Valentino 2014**

| Punkt końcowy                                       | Okres obserwacji                               | Interwencja               | PROF rFIX                 |    | OD rFIX                   |    | MD (95% CI)             | p   |
|---|--|---------------------------|---------------------------|----|---------------------------|----|-------------------------|-----|
|   |  |                           | Średnia <sup>A</sup> (SD) | N  | Średnia <sup>A</sup> (SD) | N  |                         |     |
| Roczna częstość występowania krwawień (ABR)* ogółem | 56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.) | PROF 50 j.m./kg 2x w tyg. | 2,6 (9,14)                | 44 | 35,1 (22,73)              | 50 | -32,50 (-39,35; -25,65) | tak |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

|  |  |                            |            |    |              |    |                         |     |
|--|--|----------------------------|------------|----|--------------|----|-------------------------|-----|
| Roczna częstość występowania krwawień (ABR)* ogółem        | 56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.) | PROF 100 j.m./kg 1x w tyg. | 4,6 (8,63) | 44 | 35,1 (22,73) | 50 | -30,50 (-37,30; -23,70) | tak |
| Roczna częstość występowania krwawień do stawów            | 56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.) | PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.  | 1,9 (4,50) | 44 | 25,4 (19,10) | 50 | -23,50 (-28,96; -18,04) | tak |
| Roczna częstość występowania krwawień do stawów            | 56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.) | PROF 100 j.m./kg 1x w tyg. | 3,6 (8,30) | 44 | 25,4 (19,10) | 50 | -21,80 (-27,63; -15,97) | tak |
| Roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem | 56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.) | PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.  | 1,2 (2,40) | 44 | 12,5 (13,50) | 50 | -11,30 (-15,11; -7,49)  | tak |
| Roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem | 56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.) | PROF 100 j.m./kg 1x w tyg. | 0,9 (3,00) | 44 | 12,5 (13,50) | 50 | -11,60 (-15,45; -7,75)  | tak |
| Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych       | 56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.) | PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.  | 1,7 (4,20) | 44 | 21,8 (20,20) | 50 | -20,10 (-25,83; -14,37) | tak |
| Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych       | 56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.) | PROF 100 j.m./kg 1x w tyg. | 3,5 (8,90) | 44 | 21,8 (20,20) | 50 | -18,30 (-24,49; -12,11) | tak |

\* wynik przedstawiony jako liczba krwawień/liczba dni, w czasie których stosowano przydzielone leczenie/ 365,25 dni/rok); ^ średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; \*\* wynik obliczony na podstawie danych przedstawionych na wykresie; liczba zajętych stawów; PROF – profilaktyka; OD – leczenie na żądanie;

W badaniu randomizowanym *Valentino 2014* dotyczącym zastosowania rFIX (w dawce 50 j.m./kg 2x w tyg. i 100 j.m./kg 1x w tyg) w ramach profilaktyki i leczenia na żądanie, roczną częstość występowania krwawień odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej profilaktykę w porównaniu do chorych stosujących leczenie na żądanie. Dodatkowo w badaniu analizowano również roczną częstość występowania krwawień do stawów, krwawień spowodowanych urazem oraz krwawień spontanicznych. Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść profilaktyki względem leczenia na żądanie.

Częstość występowania krwawień oraz liczba zajętych stawów oceniono w obserwacyjnym badaniu *Jackson 2014*, porównującym zastosowanie profilaktyki rFIX/pdFIX vs leczenia na żądanie rFIX/pdFIX – wyniki przedstawiono w Tabeli 29.

**Tabela 29. Roczna częstość występowania krwawień na podstawie badania Jackson 2014**

| Punkt końcowy  | Populacja  | PROF rFIX/pdFIX                  |    | OD rFIX/pdFIX                    |    | MD (95% CI) | p   |
|--|--|----------------------------------|----|----------------------------------|----|-------------|-----|
|  |  | Średnia (SD) /Mediana (zakres)** | N  | Średnia (SD) /Mediana (zakres)** | N  |             |     |
| Roczna częstość występowania krwawień [liczba krwawień/rok-1]*                                       | Dorośli (mediana wieku 35 lat), ciężka/umiarkowana HB, profilaktyka rutynowa (90%) | 8 (b/d)                          | 23 | 10 (b/d)                         | 44 | -2 (b/d)    | b/d |
| Roczna częstość występowania krwawień [liczba krwawień/rok-1] – podgrupa z aktywnością czynnika <1%  |  | 5                                | 17 | 12                               | 16 | -7 (b/d)    | b/d |
| Roczna częstość występowania krwawień [liczba krwawień/rok-1] – podgrupa z aktywnością czynnika 1-2% |  | 16                               | 6  | 9                                | 28 | 7 (b/d)     | b/d |
| Liczba zajętych stawów**   |  | 2 (b/d)                          | 23 | 1 (b/d)                          | 44 | 1 (b/d)     | b/d |

\*średnia liczby krwawień dla chorych stosujących profilaktykę raz w tygodniu wynosiła 4 (N=3), dwa razy w tygodniu 7 (N=12); Mediana (zakres) – podana dla – liczby zajętych stawów; \*\*Mediana została podana dla punktu końcowego: liczba zajętych stawów; PROF – profilaktyka; OD – leczenie na żądanie;

W badaniu *Jackson 2014* oceniającym zastosowanie czynników krzepnięcia rFIX/pdFIX w ramach profilaktyki i leczenia na żądanie w populacji pacjentów z umiarkowaną/ ciężką postacią HB, oceniano roczną częstość występowania krwawień, liczbę zajętych stawów oraz roczną częstości występowania krwawień w podgrupach. W badaniu nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnicy pomiędzy ocenianymi grupami, co uniemożliwia pełną interpretację wyników.

### **WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA PROFILAKTYKI WZGLĘDEM LECZENIA NA ŻĄDANIE FIX/ FVIII U CHORYCH NA HEMOFILIĘ A/B**

Populacja („dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię A lub B”) oraz interwencja („osoczopochodne lub rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII lub IX, stosowane jako profilaktyka ...”) opisane w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy („IV etap – badania pierwotne porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B lub A”) są dużo szersze niż oceniana technologia tzn Benefix stosowany w hemofilii B. Wniosek refundacyjny dotyczy tylko i wyłącznie preparatu Benefix stosowanego w populacji pacjentów z hemofilią B w wieku 0-26 lat w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Wydaje się nieuzasadnionym definiowanie populacji docelowej przeglądu dużo szerzej od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, zwłaszcza kiedy przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego „III etap – badania pierwotne (porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B)”.

Wyniki przeglądu systematycznego („IV etap – badania pierwotne porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B lub A”) potwierdziły przewagę stosowania profilaktyki nad leczeniem na żądanie wykazaną w ramach przeglądu systematycznego „III etap – badania pierwotne (porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B)”.

Związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej przedstawiono tylko podsumowanie całego rozdziału „7.16 Ocena skuteczności praktycznej profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A/B” opisanego w analizie klinicznej wnioskodawcy.

W dwóch badaniach obserwacyjnych (*Tagliaferri 2008 i Mondorf 2013*) oceniano zmiany terapii czynnikami IX i VIII z leczenia na żądanie na profilaktykę w porównaniu do leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A/B. Porównanie profilaktyki ciągłej względem leczenia na żądanie wykonano w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych: *Fischer 2002* (wraz z publikacją *Fischer 2003*), *Khoriaty 2005*, *Mondorf 2013*, *Noone 2011*, *Noone 2013*, *Schramm 2002* (wraz z publikacją *Royal 2002*), *Steen Carlsson 2003*, *Szucs 1998*, natomiast ocenę profilaktyki względem zaprzestania stosowania profilaktyki wykonano w oparciu o wyniki badań *Van*

*Dijk 2005 oraz Fischer 2001b.*

W badaniach obserwacyjnych *Tagliaferri 2008* wyniki dotyczące częstości występowania krwawień, jakości życia w skali VAS oraz dla większości domen w skali EQ-5D wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść zmiany terapii z leczenia na żądanie na profilaktykę w porównaniu do leczenia na żądanie. Wyniki dotyczące oceny ortopedycznej oraz rocznej częstości fizjoterapii były nieistotne statystycznie, natomiast w przypadku częstości hospitalizacji, wizyt w centrum leczenia hemofilii, wizyt u ortopedy, częstości wykonywania badań radiologicznych i usg oraz liczby dni utraconych w pracy/szkole odnotowano zamiennie niższy odsetek pacjentów w grupie stosującej profilaktykę. W badaniu obserwacyjnych *Mondorf 2013* odsetek krwawień do mięśni i odsetek wymiany stawów był zamiennie niższy w grupie stosującej profilaktykę. Dla punktów końcowych: ogólna aktywność i częstość występowania bólu nie wykazano istotnej statystycznej różnicy w pomiędzy grupami. Wyniki dotyczące częstości występowania krwawień do stawów były nie spójne pomiędzy badaniami (*Tagliaferri 2008 i Mondorf 2013*), podobnie jak wyniki dotyczące konieczności korzystania z kul w badaniu *Mondorf 2013*.

W badaniach obserwacyjnych (*Noone 2011, Noone 2013*) wyniki dotyczące jakości życia w skali EQ-5D oraz w badaniach *Schramm 2002* (publikacja *Royal 2002*) i *Fischer 2002* wyniki dotyczące jakości życia w skali SF-36 (domeny sprawności fizycznej, dolegliwości bólowych, ogólnej percepcji zdrowia) wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki. Częstość krwawień ogółem (w badaniach *Szucs 1998, Noone 2011 Khoriaty 2005*), krwawień do stawów (w badaniach *Schramm 2002 Noone 2013, Fischer 2002* (wraz z publikacją *Fischer 2003*)) oraz częstość występowania krwawień do mięśni/stawów nie wymagających podania leków przeciwbólowych (*Noone 2013*) była istotnie statystycznie niższa u chorych stosujących profilaktykę. Natomiast wyniki dotyczące bólu (*Noone 2013*), hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (*Schramm 2002, Szucs 1998*) większości punktów końcowych oceniających status zatrudnienia (*Noone 2013, 2002 Szucs 1998 Steen Carlsson 2003*) i liczby dni absencji w pracy (*Noone 2013 i Schramm 2002 Noone 2011, Szucs 1998, Schramm 2002*) wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *Van Dijk 2005* wykazano, że roczna częstość występowania krwawień do stawów była istotnie statystycznie niższa u chorych stosujących profilaktykę względem chorych, którzy zaprzestali jej stosowania, natomiast w badaniu *Fischer 2001b* nie wykazano różnic w występowaniu krwawień. Wyniki dotyczące oceny ortopedycznej nie wykazały znamienych różnic pomiędzy grupami (*Fischer 2001b, Van Dijk 2005*).

### 3.3.2.1. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

Istotnym punktem w analizie skuteczności rekombinowanego i osoczopochodnego czynnika IX jest porównanie właściwości farmakokinetycznych obu czynników, w tym poziomu odzysku czynnika krzepnięcia IX – wzrostu poziomu czynnika IX w osoczu ludzkim po podaniu czynnika IX (j.m.).

Pomimo, że czynnik IX rekombinowany wykazuje identyczne właściwości hemostatyczne jak czynnik osoczopochodny, posttranslacyjne modyfikacje powodują zmianę odzysku produktu rekombinowanego w osoczu *in vivo*. Czynnik IX rekombinowany wykazuje swoście mniejszy odzysk w osoczu w porównaniu do takich samych dawek czynnika osoczopochodnego. Po wstrzyknięciu czynnika rekombinowanego wzrost stężenia czynnika IX w krwioobiegu biorcy jest mniejszy niż po podaniu czynnika osoczopochodnego.

Badania nad farmakokinetyką rekombinowanego czynnika IX i osoczopochodnego czynnika IX wykazały konieczność stosowania większych dawek czynnika IX rekombinowanego niż czynnika IX osoczopochodnego dla uzyskania tego samego efektu terapeutycznego u chorych na hemofilię B.

Opis badań odnalezionych przez AOTM został przedstawiony w Rozdziale 14 „załączniki”.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### OCENA BEZPIECZEŃSTWA rFIX WZGLĘDEM pdFIX

##### Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych (DN) u dzieci ogółem wynosiła 8%, ciężkich DN 4,8%. Nie odnotowano natomiast wystąpienia DN zagrażających życiu. W jednym z badań analizowano częstość występowania DN specjalnego zainteresowania: Reakcje alergiczne/nadwrażliwość wystąpiły u 15,8% chorych, wytworzenie inhibitora u 5,3% chorych, brak efektu terapeutycznego u 12% chorych. Spośród innych DN raportowanych u dzieci najczęściej występowała wysypka 4% do 8% chorych oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych 8%, odczyn miejscowy, nasilenie kaszlu, pokrzywka u 4% chorych każde. W populacji mieszanej stosującej rFIX DN ogółem wystąpiły u 16,1% chorych, nie odnotowano wystąpienia



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

ciężkich DN. Najczęściej raportowanym DN były niewielkie reakcje alergiczne (7,1% chorych). Pozostałe DN występowały z częstością < 2%.

Dla pdFIX dostępne były dane z jednego badania w którym nie odnotowano wystąpienia DN.

Tabela 30. Częstość występowania działań niepożądanych

| Badanie   | Populacja   | Punkt końcowy   | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie]                                 | Interwencja/Komparator | n (%)    | N   |
|---|---|---|--|------------------------|----------|-----|
| Monahan 2010<br>Prosp./eksp.                              | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)                                       | Działania niepożądane ogółem  | 31,3 (7,9; 65,3)   | rFIX                   | 2 (8,0)  | 25  |
| Roth 2001,<br>Prosp./eksp.                                | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa (33,9%)                        |   | 106  | rFIX                   | 9 (16,1) | 56  |
| Lissitchkov 2010,<br>Prosp./eksp.                         | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (21,9% infuzji w tym wtórna - ok. 84% chorych)             |   | 52   | pdFIX (Grifols)        | 0 (0,0)  | 25  |
| Shapiro 2005,<br>Prosp./eksp.                             | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% chorych) | Ciężkie działania niepożądane   | 165 (71)   | rFIX                   | 3 (4,8)  | 63  |
| Roth 2001,<br>Prosp./eksp.                                | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa (33,9%)                        |   | 106  | rFIX                   | 0 (0,0)  | 56  |
| Lambert 2007,<br>Prosp./eksp.                             | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)                                 |   | 32 (0,14; 60,71)   | rFIX                   | 0 (0,0)  | 34  |
| Valentino 2014,<br>RCT                                    | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna   |   | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 0 (0,0)  | 44  |
|   |   |   | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 0 (0,0)  | 44  |
| Berntorp 2012,<br>prosp./obs./rejestr                     | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie        | Działania niepożądane inne niż ciężkie                                    | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 10 (4,6) | 218 |
| Monahan 2010<br>(raport EMA 2013)<br>Prosp./eksp.         | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)                                       | Działania niepożądane zagrażające życiu                                   | 27,1 (8,0; 48,9)   | rFIX                   | 0 (0,0)  | 25  |
| <b>Działania niepożądane specjalnego zainteresowania</b>  |   |   |  |                        |          |     |
| Berntorp 2012<br>(raport EMA 2013)<br>prosp./obs./rejestr | Dzieci, ciężka HB, PTP/PUP, profilaktyka lub leczenie na żądanie                                  | Reakcje alergiczne/nadwrażliwość  | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 3 (15,8) | 19  |
|   |   | Wytworzenie inhibitora  |  | rFIX                   | 1 (5,3)  | 19  |
|   | Dzieci, umiarkowana HB, PTP/PUP, profilaktyka lub leczenie na żądanie                             | Brak efektu terapeutycznego   |  | rFIX                   | 3 (12,0) | 25  |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>        |   |   |  |                        |          |     |
| Monahan 2010<br>(raport EMA 2013)<br>Prosp./eksp.         | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)                                       | Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych                               | 27,1 (8,0; 48,9)   | rFIX                   | 2 (8,0)  | 25  |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                 |   |   |  |                        |          |     |
| Lambert 2007,<br>Prosp./eksp.                             | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)                                 | Transmisja chorób wirusowych związana z podaniem rFIX o zmienionej formie | 32 (0,14; 60,71)   | rFIX                   | 0 (0,0)  | 34  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                 |   |   |  |                        |          |     |
| Monahan 2010,<br>Prosp./eksp.                             | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88%)   | Reakcja alergiczna  | 31,3 (7,9; 65,3)   | rFIX                   | 1 (4,0)  | 25  |



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Badanie   | Populacja  | Punkt końcowy                    | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie]                                 | Interwencja/Komparator | n (%)   | N   |
|---|--|----------------------------------|--|------------------------|---------|-----|
|   | chorych)   |                                  |  |                        |         |     |
| <b>Roth 2001, Prosp./eksp.</b>  | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa (33,9%)         | Niewielkie reakcje alergiczne    | 106  | rFIX                   | 4 (7,1) | 56  |
| <b>Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.</b>                   | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)                                | Pokrzywka                        | 27,1 (8,0; 48,9)   | rFIX                   | 1 (4,0) | 25  |
| <b>Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr</b>                             | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie | Nieswoista nadwrażliwość         | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 4 (1,8) | 218 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |  |                                  |  |                        |         |     |
| <b>Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr</b>                             | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie | Parestezje                       | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 3 (1,4) | 218 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  |                                  |  |                        |         |     |
| <b>Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.</b>                    | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)                                | Nasilenie kaszlu                 | 27,1 (8,0; 48,9)   | rFIX                   | 1 (4,0) | 25  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |  |                                  |  |                        |         |     |
| <b>Monahan 2010, Prosp./eksp.</b>                                     | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)                                | Łagodna wysypka                  | 31,3 (7,9; 65,3)   | rFIX                   | 1 (4,0) | 25  |
| <b>Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.</b>                    |  | Wysypka                          | 27,1 (8,0; 48,9)   | rFIX                   | 2 (8,0) | 25  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |  |                                  |  |                        |         |     |
| <b>Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.</b>                    | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)                                | Odczyn miejscowy                 | 27,1 (8,0; 48,9)   | rFIX                   | 1 (4,0) | 25  |
| <b>Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr</b>                             | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie | Zapalenie żyły w miejscu podania | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 2 (0,9) | 218 |

**Zgony**

Częstość występowania zgonów oceniano w 2 badaniach, chorzy stosowali rFIX. W populacji dzieci nie odnotowano wystąpienia zgonów. W populacji mieszanej wystąpiły 4 zgony przy czym żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

**Tabela 31. Częstość występowania zgonów**

| Badanie  | Populacja  | Punkt końcowy | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie]                                 | Interwencja/Komparator | n (%)   | N   |
|--|--|---------------|--|------------------------|---------|-----|
| <b>Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.</b> | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)                                | Zgony         | 27,1 (8,0; 48,9)   | rFIX                   | 0 (0,0) | 25  |
| <b>Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr</b>          | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie |               | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX |                        | 4 (1,8) | 218 |

**Zdarzenia niepożądane**Zdarzenia niepożądane ogółem

W jednym z badań wykazano, że w populacji dzieci zdarzenia niepożądane (ZN) wystąpiły u 92% chorych stosujących rFIX. Z kolei w drugim odnotowano, że ZN o co najmniej przypuszczalnym związku z terapią lub

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

o niewiadomym związku z terapią wystąpiły u 17,5% chorych. W populacji mieszanej stosującej rFIX ZN wystąpiły u 31,8% chorych.

W populacji dzieci nie odnotowano występowania ZN zagrażających życiu, a u 36% chorych wystąpiły ZN związane z hemofilią.

Dane odnośnie pdFIX były dostępne dla populacji mieszanej. ZN ogółem wystąpiły u 78,3% chorych a ZN niezwiązane z leczeniem w zależności od badania i zastosowanego produktu od 32% do 46,7%.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W jednym z badań wykazano, że w populacji dzieci stosującej rFIX zakażenia wystąpiły u 56% chorych, natomiast w drugim badaniu, zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z terapią lub o niewiadomym związku wystąpiły u 3,2% chorych. Nie odnotowano zakażenia wirusem HIV. W populacji mieszanej zakażenia wystąpiły u 2,3% do 6,8% chorych w zależności od sposobu dawkowania.

U chorych stosujących pdFIX nie odnotowano wystąpienia zakażenia wirusem HIV. Dodatkowo wykazano, że nie wystąpiły zakażenia HBV, HCV.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Spośród zaburzeń układu immunologicznego w populacji dzieci odnotowano występowanie astmy u 1,6% chorych i pokrzywki u 4,8% chorych.

W populacji mieszanej stosującej rFIX wykazano, że nie występowały objawy alergiczne. Podobnie u chorych stosujących pdFIX nie odnotowano ich wystąpienia a najczęściej występującym zaburzeniem układu immunologicznego była pokrzywka grudkowa, która wystąpiła u 7,1% chorych.

#### Zaburzenia układu nerwowego

W ramach zaburzeń układu nerwowego w populacji mieszanej stosującej rFIX odnotowano występowanie bólu głowy u 2,9% do 13,6% chorych.

#### Zaburzenia w obrębie oka oraz zaburzenia ucha i błędnika

U 12% chorych dzieci odnotowano wystąpienie zapalenia spojówek i zapalenia ucha środkowego.

#### Zaburzenia naczyniowe

Zarówno w populacji dzieci i populacji mieszanej stosującej rFIX jak również populacji stosującej pdFIX nie odnotowano wystąpienia zakrzepicy ani powikłań zakrzepowych.

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia wystąpiły w jednym z badań dotyczącym populacji dzieci stosujących rFIX. U 48% chorych wystąpił katar, a u 40% chorych nasilenie kaszlu. W populacji mieszanej nasilenie kaszlu wystąpiło u 0% do 2,3% chorych a zapalenie gardła u 0% do 4,5% chorych w zależności od schematu dawkowania.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

W populacji dzieci najczęściej występującymi zaburzeniami żołądka i jelit były wymioty (36% chorych) i biegunka (12% chorych). W populacji mieszanej stosującej rFIX u 2,9% chorych wystąpiły nudności a u chorych stosujących pdFIX u 0,8% chorych wystąpiła biegunka.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Najczęściej występującym zaburzeniem skóry i tkanki podskórnej raportowanym w populacji dzieci była wysypka, która wystąpiła u 24% chorych. W populacji stosującej pdFIX dostępne dane wskazują na wystąpienie wysypki spowodowanej świerzbowcem oraz łagodnej wysypki plamistej uznanej za związaną z przyjmowaniem leków dodatkowych u 0,8% chorych każde.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Spośród zaburzeń mięśniowo-szkieletowych w populacji dzieci stosującej rFIX u 1,6% odnotowano wystąpienie drgawek (dreszczy), natomiast w populacji mieszanej u 4,5% do 9,1% wystąpił ból stawów a u 2,3% ból pleców.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Dane odnośnie częstości występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych były dostępne jedynie dla populacji mieszanej stosującej rFIX. W zależności od schematu dawkowania ból nerek wystąpił u 2,3% do 4,5% chorych.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W populacji dzieci stosującej rFIX najczęściej występującym zaburzeniem ogólnym była gorączka, której wystąpienie odnotowano u 56% chorych w jednym z badań. W populacji mieszanej u 2,3% chorych odnotowano występowanie objawów grypopodobnych, u 2,3% do 6,8% bólu, a u 2,9% nieprzyjemnego

smaku.

W populacji stosującej pdFIX najczęściej raportowano występowanie uczucia zimna pod podaniem leku oraz uderzeń gorąca, które wystąpiły u 7,1% chorych każde.

#### Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

Zaburzenia w wynikach badań diagnostyczny ogółem wystąpiły u 12% dzieci. Najczęściej odnotowywano występowanie podwyższonego TAT18 (8% chorych) oraz D-dimerów (4% chorych). Pozostałe ZN występowały z częstością niższą niż 2%.

Dla chorych stosujących pdFIX dostępne były jedynie dane wskazujące na obecność lekkich łańcuchów białka monoklonalnego w moczu i surowicy u 0,8% chorych.

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Przypadkowe urazy wystąpiły u 32% dzieci stosujących rFIX uczestniczących w jednym z badań, u 1,6% chorych wystąpił odczyn w miejscu podania. W populacji mieszanej przypadkowe urazy wystąpiły u 2,3% chorych.

**Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w podziale na kategorie zaburzeń**

| Badanie   | Populacja  | Punkt końcowy   | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie] | Interwencja/Komparator | n (%)     | N  |
|---|--|---|--|------------------------|-----------|----|
| <b>Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.</b>  | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)  | Zdarzenia niepożądane ogółem  | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 23 (92,0) | 25 |
| <b>Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.</b>         | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka   |   | min. 26  | pdFIX (Haemonine)      | 11 (78,6) | 14 |
| <b>Valentino 2014, RCT</b>                          | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna  |   | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 14 (31,8) | 44 |
|   |  |   | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 14 (31,8) | 44 |
| <b>Shapiro 2005, Prosp./eksp.</b>                   | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 58% chorych)                    | Zdarzenia niepożądane ogółem co najmniej przypuszczalnie związane z terapią lub o niewiadomym związku | 165 (71)   | rFIX                   | 11 (17,5) | 63 |
| <b>Serban 2012 (część BP), Prosp./eksp.</b>         | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka   | Zdarzenia niepożądane ogółem niezwiązane z leczeniem ogółem   | 26 lub 50 dni ekspozycji na lek                      | pdFIX (Haemonine)      | 7 (46,7)  | 15 |
| <b>Lissitchkov 2010, Prosp./eksp.</b>               | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (21,9% infuzji w tym wtórna - ok. 84% chorych)                              |   | 52   | pdFIX (Grifols)        | 8 (32,0)  | 25 |
| <b>Lissitchkov 2011, Prosp./eksp.</b>               | Mieszana, umiarkowana/ciężka HB, PTP, profilaktyka (prawdopodobnie wtórna, u części chorych nie określono odsetka) |   | 52   | pdFIX (AlphaNine)      | 8 (32,0)  | 25 |
| <b>Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.</b> | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)  | Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu   | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 0 (0,0)   | 25 |
|   |  | Zdarzenia niepożądane związane z hemofilią  |  |                        | 9 (36,0)  | 25 |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>           |  |   |  |                        |           |    |
| <b>Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.</b> | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)  | Zakażenie   | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 14 (56,0) | 25 |
| <b>Shapiro 2005, Prosp./eksp.</b>                   | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub   |   | 165 (71)   | rFIX                   | 2 (3,2)   | 63 |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Badanie                                   | Populacja  | Punkt końcowy   | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie] | Interwencja/Komparator | n (%)   | N   |
|---|--|---|--|------------------------|---------|-----|
|   | wtórna, u 58% chorych)   |   |  |                        |         |     |
| Valentino 2014, RCT                       | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna  |   | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 1 (2,3) | 44  |
|   |  |   | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 3 (6,8) | 44  |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.                | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych)                | Zakażenie HIV-1 lub HIV-2   | 165 (71)   | rFIX                   | 0 (0,0) | 22  |
| Gascoigne 2004, Retro./obs./survey        | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)   | Serokonwersja HIV   | 2-3 lata   | pdFIX (Repleneine)     | 0 (0,0) | 90  |
| Lissitchkov 2010, Prosp./eksp.            | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (21,9% infuzji w tym wtórna - ok. 84% chorych)                              | Serokonwersja HIV, HCV  | 52   | pdFIX (Grifols)        | 0 (0,0) | 25  |
| Lissitchkov 2011, Prosp./eksp.            | Mieszana, umiarkowana/ciężka HB, PTP, profilaktyka (prawdopodobnie wtórna, u części chorych nie określono odsetka) |   | 52   | pdFIX (AlphaNine)      | 0 (0,0) | 25  |
| Berntorp 2001, Prosp./eksp.               | Dzieci, b/d, profilaktyka lub leczenie na żądanie  | Infekcje HBV, HCV lub HIV   | 44 (31,6; 56,0)                                      | pdFIX (Immunine)       | 0 (0,0) | 10  |
| Mauser-Bunschoten 2011, Prosp./eksp.      | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (23% chorych)   | Transmisja chorób wirusowych  | 161  | pdFIX (Nonafact)       | 0 (0,0) | 26  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> |  |   |  |                        |         |     |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.                | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych)                | Astma   | 165 (71)   | rFIX                   | 1 (1,6) | 63  |
|   |  | Pokrzywka   |  |                        | 3 (4,8) | 63  |
| Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.      | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka   | Pokrzywka grudkowa  | min. 26  | pdFIX (Haemonine)      | 1 (7,1) | 14  |
| Lambert 2007, Prosp./eksp.                | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)  | Objawy alergiczne   | 32 (0,14; 60,71)                                     | rFIX                   | 0 (0,0) | 34  |
| Lissitchkov 2010, Prosp./eksp.            | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (21,9% infuzji w tym wtórna - ok. 84% chorych)                              | Reakcje alergiczne  | 52   | pdFIX (Grifols)        | 0 (0,0) | 25  |
| Lissitchkov 2011, Prosp./eksp.            | Mieszana, umiarkowana/ciężka HB, PTP, profilaktyka (prawdopodobnie wtórna, u części chorych nie określono odsetka) |   | 52   | pdFIX (AlphaNine)      | 0 (0,0) | 25  |
| Mauser-Bunschoten 2011, Prosp./eksp.      | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (23% chorych)   |   | 161  | pdFIX (Nonafact)       | 0 (0,0) | 26  |
| Poon 2002, Dane porejstr.                 | b/d  | Obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi IX połączona z reakcją anafilaktyczną | 1 do 5 lat   | rFIX                   | 2 (0,8) | 244 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>        |  |   |  |                        |         |     |
| Lambert 2007, Prosp./eksp.                | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa  | Ból głowy   | 32 (0,14; 60,71)                                     | rFIX                   | 1 (2,9) | 34  |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Badanie                                     | Populacja  | Punkt końcowy                                     | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie] | Interwencja/Komparator | n (%)    | N   |
|---|--|---|--|------------------------|----------|-----|
|   | (50%)  |   |  |                        |          |     |
| Valentino 2014, RCT                         | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna  | Ból głowy   | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 2 (4,5)  | 44  |
|   |  |   | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 6 (13,6) | 44  |
| <b>Zaburzenia w obrębie oka</b>             |  |   |  |                        |          |     |
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp. | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)  | Zapalenie spojówek                                | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 3 (12,0) | 25  |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>           |  |   |  |                        |          |     |
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp. | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)  | Zapalenie ucha środkowego                         | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 3 (12,0) | 25  |
| <b>Zaburzenia serca</b>                     |  |   |  |                        |          |     |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.                  | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych)                | Duszność - u jednego chorego ciężka               | 165 (71)   | rFIX                   | 2 (3,2)  | 63  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                |  |   |  |                        |          |     |
| Monahan 2010, Prosp./eksp.                  | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)  | Zakrzepica  | 31,3 (7,9; 65,3)                                     | rFIX                   | 0 (0,0)  | 25  |
| Lambert 2007, Prosp./eksp.                  | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)  |   | 32 (0,14; 60,71)                                     | rFIX                   | 0 (0,0)  | 34  |
| Lissitchkov 2010, Prosp./eksp.              | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (21,9% infuzji w tym wtórna - ok. 84% chorych)                              |   | 52   | pdFIX (Grifols)        | 0 (0,0)  | 25  |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.                  | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych)                | Powikłania zakrzepowe                             | 165 (71)   | rFIX                   | 0 (0,0)  | 63  |
| Lissitchkov 2011, Prosp./eksp.              | Mieszana, umiarkowana/ciężka HB, PTP, profilaktyka (prawdopodobnie wtórna, u części chorych nie określono odsetka) |   | 52   | pdFIX (AlphaNine)      | 0 (0,0)  | 25  |
| Mauser-Bunschoten 2011, Prosp./eksp.        | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (23% chorych)   | Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe                     | 161  | pdFIX (Nonafact)       | 0 (0,0)  | 26  |
| Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.        | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka   | Wydarzenia trombotyczne lub inne, związane z nimi | min. 26  | pdFIX (Haemonine)      | 0 (0,0)  | 14  |
| Lambert 2007, Prosp./eksp.                  | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)  | Zawroty głowy                                     | 32 (0,14; 60,71)                                     | rFIX                   | 1 (2,9)  | 34  |
| Gascoigne 2004, Retro./obs./survey          | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)   |   | 2-3 lata   | pdFIX (Replentine)     | 1 (0,8)  | 114 |
| Gascoigne 2004, Retro./obs./survey          | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)   | Łagodne omdlenie wazowagalne                      | 2-3 lata   | pdFIX (Replentine)     | 1 (0,8)  | 114 |
|   |  | Przypuszczalne omdlenie wazowagalne               |  |                        | 1 (0,8)  | 114 |
| Roth 2001, Prosp./eksp.                     | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, wtórna profilaktyka  | Ostry częściowy zawał nerki                       | 106  | rFIX                   | 1 (1,8)  | 56  |



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Badanie   | Populacja   | Punkt końcowy  | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie] | Interwencja/Komparator | n (%)     | N   |
|---|---|--|--|------------------------|-----------|-----|
|   | rutynowa (33,9%)  |  |  |                        |           |     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |   |  |  |                        |           |     |
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.                           | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Katar  | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 12 (48,0) | 25  |
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.                           | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Nasilenie kaszlu                                     | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 10 (40,0) | 25  |
| Valentino 2014, RCT   | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna   |  | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 0 (0,0)   | 44  |
| Valentino 2014, RCT   | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna   | Zapalenie gardła                                     | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 1 (2,3)   | 44  |
|   |   |  | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 2 (4,5)   | 44  |
|   |   |  | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 0 (0,0)   | 44  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |   |  |  |                        |           |     |
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.                           | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Wymioty  | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 9 (36,0)  | 25  |
| Lambert 2007, Prosp./eksp.  | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)                                   | Nudności   | 32 (0,14; 60,71)                                     | rFIX                   | 1 (2,9)   | 34  |
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.                           | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Biegunka   | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 3 (12,0)  | 25  |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.  | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych) |  | 165 (71)   | rFIX                   | 1 (1,6)   | 63  |
| Gascoigne 2004, Retro./obs./survey                                    | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)                          | Biegunka spowodowana najprawdopodobniej amoksycyliną | 2-3 lata   | pdFIX (Replenine)      | 1 (0,8)   | 114 |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |   |  |  |                        |           |     |
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.                           | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Wysypka  | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 6 (24,0)  | 25  |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.  | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych) |  | 165 (71)   | rFIX                   | 1 (1,6)   | 63  |
| Gascoigne 2004, Retro./obs./survey                                    | Gascoigne 2004, Retro./obs./survey  | Wysypka spowodowana świerzbem                        | 2-3 lata   | pdFIX (Replenine)      | 1 (0,8)   | 114 |
|   |   | Wysypka spowodowana świerzbem                        |  |                        | 1 (0,8)   | 114 |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.  | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych) | Nadwrażliwość na światło                             | 165 (71)   | rFIX                   | 1 (1,6)   | 63  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |   |  |  |                        |           |     |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.  | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 58% chorych)     | Drgawki (dreszcze) – ciężkie                         | 165 (71)   | rFIX                   | 1 (1,6)   | 63  |
| Valentino 2014, RCT   | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna   | Ból stawów   | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 2 (4,5)   | 44  |
|   |   |  | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 4 (9,1)   | 44  |



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Badanie  | Populacja   | Punkt końcowy  | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie] | Interwencja/Komparator | n (%)     | N   |
|--|---|--|--|------------------------|-----------|-----|
| Valentino 2014, RCT                                | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna   | Ból pleców   | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 1 (2,3)   | 44  |
|  |   |  | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 1 (2,3)   | 44  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           |   |  |  |                        |           |     |
| Valentino 2014, RCT                                | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna   | Ból nerek  | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 1 (2,3)   | 44  |
|  |   |  | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 2 (4,5)   | 44  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |   |  |  |                        |           |     |
| Monahan 2010, Prosp./eksp.                         | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Zakażenie cewnika  | 31,3 (7,9; 65,3)                                     | rFIX                   | 1 (4,0)   | 9   |
|  |   | Niedrożność CVAD   | 31,3 (7,9; 65,3)                                     | rFIX                   | 0 (0,0)   | 9   |
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.        | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Gorączka   | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 14 (56,0) | 25  |
| Lambert 2007, Prosp./eksp.                         | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)                                   | Nieprzyjemny smak  | 32 (0,14; 60,71)                                     | rFIX                   | 1 (2,9)   | 34  |
| Gascoigne 2004, Retro./obs./survey                 | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)                          | Omdlenia/ból głowy/nudności około 6-8 rocznie <sup>^^^</sup> | 2-3 lata   | pdFIX (Replenine)      | 1 (0,8)   | 114 |
|  |   | Rumień, obrzęk i świąd w miejscu podania <sup>^^^</sup>      |  |                        | 1 (0,8)   | 114 |
| Serban 2012, Prosp./eksp. (część PK)               | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka  | Uczucie zimna po podaniu leku                                | min. 26  | pdFIX (Haemonine)      | 1 (7,1)   | 14  |
| Serban 2012 (część CUP), Prosp./eksp.              | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka  | Uderzenia gorąca   | 16 do 58   | pdFIX (Haemonine)      | 1 (7,1)   | 14  |
| Valentino 2014, RCT                                | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna   | Ból  | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 3 (6,8)   | 44  |
|  |   |  | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 1 (2,3)   | 44  |
| Valentino 2014, RCT                                | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna   | Objawy grypopodobne  | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 1 (2,3)   | 44  |
|  |   |  | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 0 (0,0)   | 44  |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b> |   |  |  |                        |           |     |
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.        | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Ogółem   | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 3 (12,0)  | 25  |
| Monahan 2010, Prosp./eksp.                         | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Podwyższone TAT  | 31,3 (7,9; 65,3)                                     | rFIX                   | 2 (8,0)   | 25  |
|  |   | Podwyższone D-dimery   |  |                        | 1 (4,0)   | 25  |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.                         | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych) | Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej                 | 165 (71)   | rFIX                   | 1 (1,6)   | 63  |
|  |   | Podwyższone stężenie AST (aminotransferaza asparaginianowa)  | 165 (71)   | rFIX                   | 1 (1,6)   | 63  |
|  |   | Podwyższone stężenie ALT (aminotransferaza alaninowa)        | 165 (71)   | rFIX                   | 1 (1,6)   | 63  |
| Gascoigne 2004, Retro./obs./survey                 | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka                                  | Obecność lekkich łańcuchów białka monoklonalnego w           | 2-3 lata   | pdFIX (Replenine)      | 1 (0,8)   | 114 |

| Badanie  | Populacja   | Punkt końcowy                 | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie] | Interwencja/Komparator | n (%)    | N  |
|--|---|-------------------------------|--|------------------------|----------|----|
|  | (22,8%)   | moczu i surowicy              |  |                        |          |    |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>   |   |                               |  |                        |          |    |
| <b>Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.</b> | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)   | Przypadkowy uraz              | 31,3 (7,9; 65,3)                                     | rFIX                   | 8 (32,0) | 25 |
| <b>Valentino 2014, RCT</b>                         | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna   |                               | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 1 (2,3)  | 44 |
|  |   |                               | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 1 (2,3)  | 44 |
| <b>Shapiro 2005, Prosp./eksp.</b>                  | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych) | Odczyn w miejscu podania leku | 31,3 (7,9; 65,3)                                     | rFIX                   | 1 (1,6)  | 63 |

### Ciężkie Zdarzenia niepożądane

W jednym z badań dotyczącym stosowania rFIX w populacji mieszanej wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 21,1% chorych przy czym 2,8% było z całą pewnością, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z terapią. W drugim badaniu wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem wystąpiły u 5,8% chorych.

Dla chorych stosujących pdFIX dostępne były dane z dwóch badań, w których nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 33. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

| Badanie                                     | Populacja  | Punkt końcowy  | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie]                                 | Interwencja/Komparator | n (%)                   | N   |
|---|--|--|--|------------------------|-------------------------|-----|
| <b>Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr</b>   | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie | Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)                 | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 46 (21,1) <sup>^^</sup> | 218 |
| <b>Lissitchkov 2010, Prosp./eksp.</b>       | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (21,9% infuzji w tym wtórna - ok. 84% chorych)      |  | 52   | pdFIX (Grifols)        | 0 (0,0)                 | 25  |
| <b>Serban 2012 (część BP), Prosp./eksp.</b> | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka   |  | 26 lub 50 dni ekspozycji na lek  | pdFIX (Haemonine)      | 0 (0,0)                 | 15  |
| <b>Lambert 2007, Prosp./eksp.</b>           | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)                          | Ciężkie zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem | 32 (0,14; 60,71)   | rFIX                   | 2 (5,8)                 | 34  |
| <b>Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr</b>   | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie | Reakcja alergiczna/nadwrażliwość                       | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 3 (1,4)                 | 218 |
|   |  | Inhibitor cz. IX                                       |  |                        | 2 (0,9)                 | 218 |
|   |  | Brak skuteczności leku                                 |  |                        | 2 (0,9)                 | 218 |
|   |  | Zakrzepica   |  |                        | 1 (0,5)                 | 218 |
|   |  | Pokrzywka  |  |                        | 1 (0,5)                 | 218 |
|   |  | Ból brzucha  |  |                        | 1 (0,5)                 | 218 |
|   |  | Złe samopoczucie                                       |  |                        | 1 (0,5)                 | 218 |
|   |  | Uczucie pieczenia                                      |  |                        | 1 (0,5)                 | 218 |
|   |  | Zawroty głowy  |  |                        | 1 (0,5)                 | 218 |
|   |  | Duszność   |  |                        | 1 (0,5)                 | 218 |
|   |  | Uderzenia gorąca                                       |  |                        | 1 (0,5)                 | 218 |
| <b>Lambert 2007, Prosp./eksp.</b>           | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP,  | Krwimocz - zdarzenie                                   | 32 (0,14; 60,71)   | rFIX                   | rFIX                    | 34  |

| Badanie | Populacja                   | Punkt końcowy                                   | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie] | Interwencja/Komparator | n (%) | N |
|---------|-----------------------------|---|--|------------------------|-------|---|
|         | profilaktyka rutynowa (50%) | związane z hemofilią (nie związane z leczeniem) |  |                        |       |   |

### Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W badaniu Valentino 2014 do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaliczano zakrzepicę, wytworzenie inhibitora, reakcje alergiczne, aglutynację czerwonych krwinek.

W populacji poniżej 18 roku życia wystąpiły one u 9,1% chorych a w populacji poniżej 6 roku życia u 12,1% chorych. U 4,5% dzieci efekt terapeutyczny był niższy niż oczekiwany, również u 4,5% wystąpiły reakcje alergiczne a u 1,5% nastąpiło wytworzenie inhibitora.

W populacji mieszanej zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wystąpiły u 7,3% chorych w badaniu Berntorp 2012 oraz nie odnotowano ich wystąpienia w badaniu Valentino 2014.

Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania odnotowano u 3,7% chorych w populacji mieszanej.

Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania

| Badanie   | Populacja   | Punkt końcowy   | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie]                                 | Interwencja/Komparator | n (%)    | N   |
|---|---|---|--|------------------------|----------|-----|
| <b>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</b>                  |   |   |  |                        |          |     |
| Berntorp 2012 (raport EMA 2013) prosp./obs./rejestr                       | Dzieci, ciężka/umiarkowana/ła godna HB, PTP/PUP, profilaktyka lub leczenie na żądanie       | Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (chorzy <18r.ż.)  | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 6 (9,1)  | 66  |
|   |   | Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (chorzy < 6 r.ż.) |  |                        | 4 (12,1) | 33  |
|   |   | Efekt terapeutyczny niższy niż oczekiwany                           |  |                        | 3 (4,5)  | 66  |
|   |   | Reakcje alergiczne  |  |                        | 3 (4,5)  | 66  |
|   |   | Wytworzenie inhibitora  |  |                        | 1 (1,5)  | 66  |
| Berntorp 2012 prosp./obs./rejestr   | Mieszana, ciężka/umiarkowana/ła godna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie | Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania                   | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 16 (7,3) | 218 |
| Valentino 2014, RCT   | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna                                   | Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania                   | 16   | rFIX 2x50 j.m./kg      | 0 (0,0)  | 44  |
|   |   |   | 16   | rFIX 1x100 j.m./kg     | 0 (0,0)  | 44  |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</b>          |   |   |  |                        |          |     |
| Berntorp 2012 prosp./obs./rejestr   | Mieszana, ciężka/umiarkowana/ła godna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie | Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania           | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 8 (3,7)  | 218 |
|   |   | Efekt terapeutyczny niższy niż oczekiwany                           |  |                        | 2 (0,9)  | 218 |
|   |   | Wytworzenie inhibitora  |  |                        | 2 (0,9)  | 218 |
|   |   | Zakrzepica  |  |                        | 1 (0,5)  | 218 |
|   |   | Agglutynacja czerwonych krwinek                                     |  |                        | 0 (0,0)  | 218 |
|   |   | Reakcje alergiczne  |  |                        | 3 (1,4)  | 218 |
| <b>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania inne niż ciężkie</b> |   |   |  |                        |          |     |
| Berntorp 2012 prosp./obs./rejestr   | Mieszana, ciężka/umiarkowana/ła godna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na         | Efekt terapeutyczny niższy niż oczekiwany                           | 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX | rFIX                   | 3 (1,4)  | 218 |
|   |   | Wytworzenie inhibitora  |  |                        | 0 (0,0)  | 218 |
|   |   | Zakrzepica  |  |                        | 0 (0,0)  | 218 |
|   |   | Agglutynacja krwinek  |  |                        | 0 (0,0)  | 218 |

| Badanie | Populacja | Punkt końcowy      | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie] | Interwencja/Komparator | n (%)   | N   |
|---------|-----------|--------------------|--|------------------------|---------|-----|
|         | żądanie   | czerwonych         |  |                        |         |     |
|         |           | Reakcje alergiczne |  |                        | 5 (2,3) | 218 |

### Inhibitor FIX

Dane dla populacji dzieci stosujących rFIX wskazują na częstość występowania inhibitora czynnika IX u 3,2% do 4% chorych. U dzieci stosujących pdFIX inhibitor wystąpił u 37,5% chorych – obserwowana różnica prawdopodobnie ma związek z czasem trwania badania, który wynosił 20 lat.

W populacji mieszanej zarówno w badaniach dotyczących stosowania rFIX jak i pdFIX nie odnotowywano występowania inhibitora. Tylko w jednym badaniu, w którym chorzy stosowali pdFIX u jednego chorego odnotowano wystąpienie inhibitora, co stanowiło 0,8% populacji uczestniczącej w badaniu.

Tabela 35. Częstość występowania inhibitora FIX

| Badanie                                     | Populacja  | Punkt końcowy    | Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres)[tygodnie] | Interwencja/Komparator | n (%)    | N   |
|---|--|------------------|--|------------------------|----------|-----|
| Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp. | Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)  | Inhibitor cz. IX | 27,1 (8,0; 48,9)                                     | rFIX                   | 1 (4,0)  | 25  |
| Shapiro 2005, Prosp./eksp.                  | Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% chorych)                  |                  | 165 (71)   | rFIX                   | 2 (3,2)  | 63  |
| Knobe 2002, obs./survey                     | Dzieci, ciężka, b/d, profilaktyka  |                  | 20 lat   | pdFIX                  | 6 (37,5) | 16  |
| Lissitchkov 2010, Prosp./eksp.              | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (21,9% infuzji w tym wtórna - ok. 84% chorych)                              |                  | 52   | pdFIX (Grifols)        | 0 (0,0)  | 25  |
| Lissitchkov 2011, Prosp./eksp.              | Mieszana, umiarkowana/ciężka HB, PTP, profilaktyka (prawdopodobnie wtórna, u części chorych nie określono odsetka) |                  | 52   | pdFIX (AlphaNine)      | 0 (0,0)  | 25  |
| Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.        | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka   |                  | min. 26  | pdFIX (Haemonine)      | 0 (0,0)  | 14  |
| Serban 2012 (część BP), Prosp./eksp.        | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka   |                  | 26 lub 50 dni ekspozycji na lek                      | pdFIX (Haemonine)      | 0 (0,0)  | 15  |
| Mauser-Bunschoten 2011, Prosp./eksp.        | Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (23% chorych)   |                  | 161  | pdFIX (Nonafact)       | 0 (0,0)  | 26  |
| Gascoigne 2004, Retro./obs./survey          | Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)   |                  | 2-3 lata   | pdFIX (Replentine)     | 1 (0,8)  | 114 |
| Lambert 2007, Prosp./eksp.                  | Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)  |                  | 32 (0,14; 60,71)                                     | rFIX                   | 0 (0,0)  | 34  |

### OCENA BEZPIECZEŃSTWA EKSPERYMENTALNEGO PROFILAKTYKI rFIX WZGLĘDEM LECZENIA NA ŻĄDANIE rFIX U CHORYCH NA HEMOFILIĘ B

#### Ciężkie działania niepożądane

W badaniu Valentino 2014 nie odnotowano występowania ciężkich DN w żadnej z grup. W badaniu wskazano, że u 5 chorych wystąpiły ciężkie ZN – nie wskazano, czy wystąpiły one w czasie stosowania profilaktyki czy leczenia na żądanie, żadne z nich nie było związane z leczeniem.

Tabela 36. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania Valentino 2014

| Badanie                          | Punkt końcowy | PROF rFIX |    | OD rFIX |    | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS / NS |
|----------------------------------|---------------|-----------|----|---------|----|-------------|-------------|---------|
|                                  |               | n (%)     | N  | n (%)   | N  |             |             |         |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |               |           |    |         |    |             |             |         |
| Valentino                        | Ciężkie       | 0 (0,0)   | 44 | 0 (0,0) | 50 | -           | 0,00        | NS      |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Badanie                 | Punkt końcowy                 | PROF rFIX |    | OD rFIX |    | OR (95% CI) | RD (95% CI)        | IS / NS |
|-------------------------|-------------------------------|-----------|----|---------|----|-------------|--------------------|---------|
|                         |                               | n (%)     | N  | n (%)   | N  |             |                    |         |
| 2014                    | działania niepożądane         |           |    |         |    |             | (-0,04; 0,04)      |         |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b> |                               |           |    |         |    |             |                    |         |
| Valentino 2014          | Ciężkie działania niepożądane | 0 (0,0)   | 44 | 0 (0,0) | 50 | -           | 0,00 (-0,04; 0,04) | NS      |

**Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia**

Nasilenie większości odnotowanych ZN określono jako łagodne do umiarkowanego. W odniesieniu do częstości występowania ZN ogółem nie wykazano istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy grupami.

**Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (ogółem) – okres obserwacji ogółem 56 tyg. w tym OD a następnie PROF. po 16 tygodni na podstawie badania Valentino 2014**

| Badanie                          | Punkt końcowy                | PROF rFIX |    | OD rFIX   |    | OR (95% CI)       | RD (95% CI)         | IS / NS |
|----------------------------------|------------------------------|-----------|----|-----------|----|-------------------|---------------------|---------|
|                                  |                              | n (%)     | N  | n (%)     | N  |                   |                     |         |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |                              |           |    |           |    |                   |                     |         |
| Valentino 2014                   | Zdarzenia niepożądane ogółem | 14 (31,8) | 44 | 21 (42,0) | 50 | 0,64 (0,28; 1,50) | -0,10 (-0,30; 0,09) | NS      |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |                              |           |    |           |    |                   |                     |         |
| Valentino 2014                   | Zdarzenia niepożądane ogółem | 14 (31,8) | 44 | 21 (42,0) | 50 | 0,64 (0,28; 1,50) | -0,10 (-0,30; 0,09) | NS      |

W badaniu Valentino 2014 analizowano częstość występowania poszczególnych ZN. Dla żadnego z nich nie wykazano IS różnicy pomiędzy grupami.

**Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia – okres obserwacji ogółem 56 tyg. w tym OD a następnie PROF. po 16 tygodni na podstawie badania Valentino 2014**

| Badanie                          | Punkt końcowy    | PROF rFIX |    | OD rFIX  |    | OR (95% CI)        | RD (95% CI)         | IS / NS |
|----------------------------------|------------------|-----------|----|----------|----|--------------------|---------------------|---------|
|                                  |                  | n (%)     | N  | n (%)    | N  |                    |                     |         |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Ból głowy        | 2 (4,5)   | 44 | 3 (6,0)  | 50 | 0,75 (0,12; 4,68)  | -0,01 (-0,10; 0,08) | NS      |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Ból głowy        | 6 (13,6)  | 44 | 3 (6,0)  | 50 | 2,47 (0,58; 10,55) | 0,08 (-0,04; 0,20)  | NS      |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Ból stawów       | 2 (4,5)   | 44 | 5 (10,0) | 50 | 0,43 (0,08; 2,33)  | -0,05 (-0,16; 0,05) | NS      |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Ból stawów       | 4 (9,1)   | 44 | 5 (10,0) | 50 | 0,90 (0,23; 3,58)  | -0,01 (-0,13; 0,11) | NS      |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Przypadkowy uraz | 1 (2,3)   | 44 | 2 (4,0)  | 50 | 0,56 (0,05; 6,37)  | -0,02 (-0,09; 0,05) | NS      |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Przypadkowy uraz | 1 (2,3)   | 44 | 2 (4,0)  | 50 | 0,56 (0,05; 6,37)  | -0,02 (-0,09; 0,05) | NS      |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Ból (ogółem)     | 3 (6,8)   | 44 | 2 (4,0)  | 50 | 1,76 (0,28; 11,03) | 0,03 (-0,06; 0,12)  | NS      |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Ból (ogółem)     | 1 (2,3)   | 44 | 2 (4,0)  | 50 | 0,56 (0,05; 6,37)  | -0,02 (-0,09; 0,05) | NS      |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Zakażenia        | 1 (2,3)   | 44 | 1 (2,0)  | 50 | 1,14 (0,07; 18,77) | 0,00 (-0,06; 0,06)  | NS      |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |
| Valentino 2014                   | Zakażenia        | 3 (6,8)   | 44 | 1 (2,0)  | 50 | 3,59 (0,36; 35,79) | 0,05 (-0,04; 0,13)  | NS      |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |                  |           |    |          |    |                    |                     |         |



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Badanie                          | Punkt końcowy  | PROF rFIX |    | OD rFIX |    | OR<br>(95% CI)        | RD<br>(95% CI)         | IS /<br>NS |
|----------------------------------|--|-----------|----|---------|----|-----------------------|------------------------|------------|
|                                  |  | n (%)     | N  | n (%)   | N  |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Ból pleców   | 1 (2,3)   | 44 | 1 (2,0) | 50 | 1,14<br>(0,07; 18,77) | 0,00<br>(-0,06; 0,06)  | NS         |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Ból pleców   | 1 (2,3)   | 44 | 1 (2,0) | 50 | 1,14<br>(0,07; 18,77) | 0,00<br>(-0,06; 0,06)  | NS         |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Objawy grypowe   | 1 (2,3)   | 44 | 1 (2,0) | 50 | 1,14<br>(0,07; 18,77) | 0,00<br>(-0,06; 0,06)  | NS         |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Objawy grypowe   | 0 (0,0)   | 44 | 1 (2,0) | 50 | 0,15 (0,003;<br>7,75) | -0,02 (-0,08;<br>0,04) | NS         |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Nasilenie kaszlu   | 0 (0,0)   | 44 | 1 (2,0) | 50 | 0,15<br>(0,003; 7,75) | -0,02<br>(-0,08; 0,04) | NS         |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Nasilenie kaszlu   | 1 (2,3)   | 44 | 1 (2,0) | 50 | 1,14 (0,07;<br>18,77) | 0,00 (-0,06;<br>0,06)  | NS         |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Zapalenie gardła   | 2 (4,5)   | 44 | 1 (2,0) | 50 | 2,33<br>(0,20; 26,65) | 0,03<br>(-0,05; 0,10)  | NS         |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Zapalenie gardła   | 0 (0,0)   | 44 | 1 (2,0) | 50 | 0,15<br>(0,003; 7,75) | -0,02<br>(-0,08; 0,04) | NS         |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Ból nerek  | 1 (2,3)   | 44 | 0 (0,0) | 50 | 8,47<br>(0,17;430,22) | 0,02<br>(-0,04; 0,08)  | NS         |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Ból nerek  | 2 (4,5)   | 44 | 0 (0,0) | 50 | 8,67<br>(0,53;141,47) | 0,05<br>(-0,03; 0,12)  | NS         |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań biochemicznych krwi, wyników hematologicznych, podstawowych czynności życiowych oraz wyników badań fizykalnych | 0 (0,0)   | 44 | 0 (0,0) | 50 | -                     | 0,00<br>(-0,04; 0,04)  | NS         |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań biochemicznych krwi, wyników hematologicznych, podstawowych czynności życiowych oraz wyników badań fizykalnych | 0 (0,0)   | 44 | 0 (0,0) | 50 | -                     | 0,00<br>(-0,04; 0,04)  | NS         |
| <b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b> |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania*  | 0 (0,0)   | 44 | 0 (0,0) | 50 | -                     | 0,00<br>(-0,04; 0,04)  | NS         |
| <b>PROF 100 j.m./kg</b>          |  |           |    |         |    |                       |                        |            |
| Valentino<br>2014                | Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego   | 0 (0,0)   | 44 | 0 (0,0) | 50 | -                     | 0,00<br>(-0,04; 0,04)  | NS         |



| Badanie | Punkt końcowy    | PROF rFIX |   | OD rFIX |   | OR<br>(95% CI) | RD<br>(95% CI) | IS /<br>NS |
|---------|------------------|-----------|---|---------|---|----------------|----------------|------------|
|         |                  | n (%)     | N | n (%)   | N |                |                |            |
|         | zainteresowania* |           |   |         |   |                |                |            |

\*do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaliczono zakrzepicę, wytworzenie inhibitora, reakcje alergiczne, aglutynację czerwonych krwinek

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### **European Medicines Agency (EMA) – Europejska Agencja Leków**

##### ❖ **Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu BeneFIX**

W czasie niekontrolowanych, otwartych badań klinicznych produktu BeneFIX, które przeprowadzono u wcześniej leczonych pacjentów, zgłoszono 113 działań niepożądanych u 25/65 osób (38,5%), którzy otrzymali całkowitą liczbę wstrzyknień 7573. Działania niepożądane, oszacowane na podstawie infuzji produktu BeneFIX, zostały pogrupowane na niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) lub rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabela 39. Działania niepożądane powodowane przez BeneFIX (nonacogum alfa) – na podstawie ChPL (EMA)**

| Klasyfikacja MedDRA dot. układów narządowych       | Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )  | Rzadko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )   |
|--|--|---|
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>          | Przeciwciała neutralizujące (hamowanie czynnika IX)  | Reakcje alergiczne mogące obejmować anafilaksję, skurcz oskrzeli i (lub) niewydolność oddechową (duszność), niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, pokrzywkę, wysypkę skórą, uczucie pieczenia, dreszcze, parestezje, uczucie mrowienia, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, suchy kaszel i (lub) kichanie, nieostre widzenie |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                 | Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku   |   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                  | Nudności   | Wymioty   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> | Zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie pieczenia i klucia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego. | Gorączka  |

#### **Opis wybranych działań niepożądanych**

##### *Reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne*

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również produkt BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX. Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na produkt BeneFIX. Opisane reakcje mogą mieć zagrażający życiu przebieg, więc w razie wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych. Ze względu na przebieg procesu technologicznego, produkt BeneFIX zawiera śladowe ilości białek pochodzących z komórek chomika, mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

##### *Wytwarzanie inhibitora*

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia produktem BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej. Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których

stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i występowanie reakcji alergicznych w przeszłości.

#### *Zawał nerki*

W badaniu klinicznym po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia stwierdzono zawał nerki u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. Jednak nie udało się ustalić związku pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem produktu BeneFIX. W przypadku tego pacjenta kontynuowano podawanie produktu BeneFIX.

#### *Incydenty zakrzepowe*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania.

#### *Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX*

Po wprowadzeniu produktu BeneFIX do obrotu zgłaszano przypadki niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX.

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

- Reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości – możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opiswany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostрым widzeniu i reakcji anafilaktycznej. W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktoidalnych, należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX i rozpocząć odpowiednie leczenie. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.
- Zakrzepica – produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrylizacji oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym.
- Zespół nerczycowy – opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.
- Wytwarzanie inhibitora – u pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zubożających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia produktem BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej.



Tabela 40. Liczba pacjentów u których raportowano działania niepożądane wg wieku dla preparatu BeneFIX (do września 2014)

| Grupa wiekowa     | Przypadki DN | %     |
|-------------------|--------------|-------|
| Nieokreślona      | 75           | 18    |
| 0-1 miesiąc       | 3            | 0,7   |
| 2 miesiąc – 2 rok | 42           | 10,1  |
| 3-11 lat          | 68           | 16,3  |
| 12-17 lat         | 41           | 9,8   |
| 18-64 lata        | 175          | 42,0  |
| 65-85 lat         | 13           | 3,1   |
| >85 lat           | 0            | 0     |
| Łącznie           | 417          | 100,0 |

Źródło: opracowanie na podst. danych EMA 2014

Tabela 41. Liczba i rodzaj raportowanych działań niepożądanych wg wieku dla preparatu BeneFIX (do września 2014)

| Grupa działań niepożądanych / grupa wiekowa | Liczba indywidualnych przypadków |           |              |          |           |            |           |         | Łącznie |
|---|----------------------------------|-----------|--------------|----------|-----------|------------|-----------|---------|---------|
|   | Nieokreślona                     | 0-1 mies. | 2mies.–2 rok | 3-11 lat | 12-17 lat | 18-64 lata | 65-85 lat | >85 lat |         |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego          | 6                                | 1         | 14           | 9        | 2         | 8          | 0         | 0       | 40      |
| Zaburzenia serca                            | 0                                | 0         | 0            | 2        | 2         | 3          | 3         | 0       | 10      |
| Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne        | 0                                | 0         | 0            | 0        | 0         | 0          | 0         | 0       | 0       |
| Zaburzenia ucha i błędnika                  | 1                                | 0         | 0            | 0        | 1         | 2          | 0         | 0       | 4       |
| Zaburzenia endokrynologiczne                | 0                                | 0         | 0            | 0        | 1         | 0          | 0         | 0       | 1       |
| Zaburzenia oka                              | 0                                | 1         | 0            | 0        | 7         | 3          | 0         | 0       | 11      |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | 5                                | 0         | 2            | 8        | 8         | 14         | 0         | 0       | 37      |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 18                               | 1         | 9            | 25       | 17        | 82         | 9         | 0       | 161     |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych        | 1                                | 0         | 0            | 0        | 1         | 1          | 1         | 0       | 4       |
| Zaburzenia układu immunologicznego          | 9                                | 1         | 16           | 15       | 3         | 12         | 0         | 0       | 56      |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze          | 4                                | 0         | 0            | 6        | 2         | 8          | 1         | 0       | 21      |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach   | 12                               | 0         | 4            | 7        | 7         | 69         | 1         | 0       | 100     |
| Badania diagnostyczne                       | 1                                | 0         | 12           | 9        | 5         | 10         | 1         | 0       | 38      |
| Zaburzenia metabolizmu i                    | 0                                | 0         | 0            | 0        | 0         | 0          | 0         | 0       | 0       |

| Grupa działań niepożądanych / grupa wiekowa                          | Liczba indywidualnych przypadków |           |              |            |           |            |           |          | Łącznie    |
|--|----------------------------------|-----------|--------------|------------|-----------|------------|-----------|----------|------------|
|  | Nieokreślona                     | 0-1 mies. | 2mies.–2 rok | 3-11 lat   | 12-17 lat | 18-64 lata | 65-85 lat | >85 lat  |            |
| odżywiania   |                                  |           |              |            |           |            |           |          |            |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                    | 6                                | 0         | 1            | 8          | 6         | 22         | 1         | 0        | 44         |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 1                                | 0         | 0            | 1          | 0         | 4          | 2         | 0        | 8          |
| Zaburzenia układu nerwowego  | 5                                | 1         | 1            | 6          | 7         | 17         | 1         | 0        | 38         |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy                                   | 0                                | 0         | 0            | 0          | 0         | 0          | 0         | 0        | 0          |
| Zaburzenia psychiczne  | 0                                | 0         | 0            | 4          | 1         | 3          | 0         | 0        | 8          |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                    | 1                                | 0         | 0            | 0          | 1         | 2          | 2         | 0        | 6          |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                               | 0                                | 0         | 1            | 0          | 0         | 1          | 0         | 0        | 2          |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia       | 2                                | 2         | 6            | 6          | 4         | 7          | 3         | 0        | 30         |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | 8                                | 0         | 5            | 8          | 4         | 17         | 1         | 0        | 43         |
| Warunki społeczne  | 1                                | 0         | 0            | 0          | 0         | 0          | 0         | 0        | 1          |
| Procedury medyczne i chirurgiczne                                    | 2                                | 0         | 3            | 6          | 3         | 36         | 1         | 0        | 51         |
| Zaburzenia naczyniowe  | 34                               | 1         | 9            | 20         | 16        | 102        | 4         | 0        | 186        |
| <b>Łącznie</b>   | <b>117</b>                       | <b>8</b>  | <b>83</b>    | <b>140</b> | <b>98</b> | <b>423</b> | <b>31</b> | <b>0</b> | <b>900</b> |

Źródło: opracowanie na podst. danych EMA 2014

#### Food and Drug Administration (FDA) – Agencja ds. Żywności i Leków

Podanie osoczopochodnych koncentratów czynnika II, VII, IX i X było uprzednio związane z komplikacjami zakrzepowo-zatorowymi. Ponieważ preparat BeneFIX zawiera wyłącznie czynnik IX, ryzyko zakrzepicy i zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego jest ograniczone, jednak ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, podanie preparatu powinno być ściśle kontrolowane w przypadku pacjentów z chorobami wątroby, w okresie pooperacyjnym, u noworodków i pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych lub z zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W każdym z ww. przypadków należy rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko podania preparatu.

Dla wszystkich produktów leczniczych zawierających czynnik IX zgłoszono następujące działania niepożądane: reakcje alergiczne typu nadwrażliwości (pokrzywka miejscowa i uogólniona, obrzęk naczynioruchowy, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, świszczący oddech, omdlenia, niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz), włączając anafilaksję. Zdarzenia te pozostawały w skojarzeniu z rozwojem inhibitora. Fiolka będąca opakowaniem leku zawiera suchą naturalną gumę, która może spowodować reakcje nadwrażliwości u osób z alergią na lateks. U pacjentów z rozwojem inhibitora lub z alergią na czynnik IX może wystąpić zespół nerczycowy.

Zareportowano jeden przypadek zawału nerki, który wystąpił 12 dni po podaniu BeneFIX po epizodzie krwawienia. Przypadek ten jednak nie był jasny, pacjent kontynuował leczenie preparatem BeneFIX. U osób otrzymujących preparaty zawierające czynnik IX wystąpił rozwój inhibitora, pacjenci z czynnikiem rozwoju inhibitora mają zwiększone ryzyko anafilaksji. Pacjenci z reakcjami alergicznymi powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora. Pacjenci ze zdiagnozowaną mutacją w genie kodującym czynnik IX powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia objawów ostrej reakcji typu nadwrażliwości, szczególnie we wczesnej fazie leczenia. Pierwsze podania leku (10-20) powinny być przeprowadzane pod ścisłą medyczną obserwacją.

Po podaniu dożylnym mogą wystąpić: ból głowy, gorączka, dreszcze, zaczerwienienie, nudności wymioty, ospałość, reakcje alergiczne.

Podczas niekontrolowanych, niezaślepionych badań klinicznych nad preparatem BeneFIX zgłoszono 131 działań ubocznych, których związek z podaniem preparatu był pewny, prawdopodobny, możliwy lub nieudowodniony u 27 z 65 badanych osób, którzy otrzymali łącznie 573 podań leku. Reakcje niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Działania niepożądane zaobserwowane u wcześniej leczonych pacjentów\*

| Reakcja                                   | Liczba działań niepożądanych o pewnym, prawdopodobnym, możliwym i nieudowodnionym związku z terapią (n=129) | Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (n=65) | Liczba i odsetek podań leku czasowo związanych z wystąpieniem reakcji <sup>1</sup> (n=7573) |
|---|---|--|---|
| Nudności                                  | 27  | 4 (6,2%)   | 27 (0,36%)  |
| Zaburzenia smaku                          | 14  | 3 (4,6%)   | 19 (0,25%)  |
| Hipoksja                                  | 11  | 1 (1,5%)   | 11 (0,15%)  |
| Odczyn po iniekcji                        | 11  | 5 (7,7%)   | 12 (0,16%)  |
| Ból po iniekcji                           | 10  | 4 (6,2%)   | 16 (0,21%)  |
| Ból głowy                                 | 10  | 7 (10,8%)  | 13 (0,17%)  |
| Zawroty głowy                             | 7   | 5 (7,7%)   | 8 (0,11%)   |
| Katar alergiczny                          | 7   | 3 (4,6%)   | 9 (0,12%)   |
| Odczucie pieczenia w szczęce i czaszce    | 6   | 1 (1,5%)   | 7 (0,9%)  |
| Wysypka                                   | 6   | 5 (7,7%)   | 7 (0,9%)  |
| Pokrzywka                                 | 3   | 2 (3,1%)   | 3 (0,04%)   |
| Zaczerwienienie                           | 3   | 2 (3,1%)   | 4 (0,05%)   |
| Gorączka                                  | 2   | 2 (3,1%)   | 2 (0,03%)   |
| Dreszcze                                  | 2   | 2 (3,1%)   | 1 (0,01%)   |
| Rozwój inhibitora FIX <sup>2</sup>        | 1   | 1 (1,5%)   | 2 (0,03%)   |
| Ucisk w klatce piersiowej                 | 1   | 1 (1,5%)   | 4 (0,05%)   |
| Senność                                   | 1   | 1 (1,5%)   | 1 (0,01%)   |
| Zaburzenia widzenia                       | 1   | 1 (1,5%)   | 1 (0,01%)   |
| Zapalenie tkanek podskórnych (cellulitis) | 1   | 1 (1,5%)   | 7 (0,9%)  |
| Zapalenie żył                             | 1   | 1 (1,5%)   | 7 (0,9%)  |
| Suchy kaszel                              | 1   | 1 (1,5%)   | 0 (0,0%)  |
| Reakcje alergiczne                        | 1   | 1 (1,5%)   | 1 (0,01%)   |
| Biegunka                                  | 1   | 1 (1,5%)   | 1 (0,01%)   |
| Choroby płuc                              | 1   | 1 (1,5%)   | 1 (0,01%)   |
| Wymioty                                   | 1   | 1 (1,5%)   | 1 (0,01%)   |
| Zawał nerki <sup>3</sup>                  | 1   | 1 (1,5%)   | 1 (0,01%)   |
| <b>Razem</b>                              | <b>131</b>  | <b>2/65 (41,5%)</b>  | <b>148/7573 (2,2%)</b>  |

\* Więcej niż jedno zdarzenie niepożądane wymienione w tabeli może być związane z infuzją.

<sup>1</sup> Reakcja wystąpiła 72 godziny po infuzji.

<sup>2</sup> Niskie miano inhibitora o przejściowej formie.

<sup>3</sup> Zawał nerki rozwinął się u pacjenta z WZWC 12 dni po podaniu preparatu na żądanie po epizodzie krwawienia. Związek z podaniem preparatu a zawałem nerki jest niepewny.

U 63 wcześniej nieleczonych osób, które otrzymały łączną liczbę 5538 infuzji, zanotowano 22 reakcje niepożądane, których związek z podaniem preparatu był pewny, prawdopodobny, możliwy lub nieudowodniony. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Działania niepożądane zaobserwowane u wcześniej nieleczonych pacjentów\*

| Reakcja  | Liczba działań niepożądanych o pewnym, prawdopodobnym, możliwym i nieudowodnionym związku z terapią (n=22) | Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (n=63) | Liczba i odsetek podań leku czasowo związanych z wystąpieniem reakcji <sup>1</sup> (n=5538) |
|--|--|--|---|
| Biegunka   | 5  | 1 (1,6%)   | 11 (0,20%)  |
| Pokrzywka  | 3  | 3 (4,8%)   | 3 (0,05%)   |
| Rozwój inhibitora FIX <sup>2</sup>                 | 2  | 2 (3,2%)   | 4 (0,07%)   |
| Duszności  | 2  | 2 (3,2%)   | 2 (0,04%)   |
| Podwyższony poziom fosfatasy alkalicznej           | 1  | 1 (1,6%)   | 3 (0,05%)   |
| Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej ALT | 1  | 1 (1,6%)   | 0 (0,0%)  |
| Wysypka  | 1  | 1 (1,6%)   | 1 (0,02%)   |



| Reakcja  | Liczba działań niepożądanych o pewnym, prawdopodobnym, możliwym i nieudowodnionym związku z terapią (n=22) | Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (n=63) | Liczba i odsetek podań leku czasowo związanych z wystąpieniem reakcji <sup>1</sup> (n=5538) |
|--|--|--|---|
| Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej AST | 1  | 1 (1,6%)   | 0 (0,0%)  |
| Dreszcze   | 1  | 1 (1,6%)   | 3 (0,05%)   |
| Reakcje nadwrażliwości na światło                        | 1  | 1 (1,6%)   | 0 (0,0%)  |
| Odczyn po iniekcji                                       | 1  | 1 (1,6%)   | 2 (0,04%)   |
| Serokonwersja wirusa HAV <sup>3</sup>                    | 1  | 1 (1,6%)   | 2 (0,04%)   |
| Serokonwersja parwowirusa B19 <sup>4</sup>               | 1  | 1 (1,6%)   | 1 (0,02%)   |
| Astma  | 1  | 1 (1,6%)   | 1 (0,02%)   |
| <b>Razem</b>   | <b>22</b>  | <b>11/63 (17,5%)</b>   | <b>27/5538 (0,60%)</b>  |

\* Więcej niż jedno zdarzenie niepożądane wymienione w tabeli może być związane z infuzją.

<sup>1</sup> Reakcja wystąpiła 72 godziny po infuzji.

<sup>2</sup> U 2 badanych rozwinęło się wysokie miano inhibitora podczas leczenia preparatem BeneFIX.

<sup>3</sup> Zależność serokonwersji wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV) do podania preparatu BeneFIX pozostaje nieudowodniona. Serokonwersja wirusa HAV wystąpiła w dwóch przypadkach u jednego badanego, ale podczas ostatniego badania była negatywna. Badany nie miał laboratoryjnych ani klinicznych objawów infekcji.

<sup>4</sup> Zależność serokonwersji parwowirusa B19 do podania preparatu BeneFIX pozostaje nieudowodniona. Jest mało prawdopodobne, że serokonwersja parwowirusa B19 była związana z podaniem preparatu BeneFIX ze względu na częstość występowania zakażeń pozaszpitalnych oraz ze względu na zabezpieczenia przeciwwirusowe opakowania preparatu.

Po dopuszczeniu do obrotu preparatu BeneFIX zgłoszono takie same zdarzenia niepożądane jak dla osoczopochodnych preparatów czynnika IX: nieadekwatna odpowiedź terapeutyczna, rozwój inhibitora, anafilaksja, obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy, sinica, duszność, hipotensja oraz zakrzepica.

Ponadto w przeprowadzonej przez AOTM poszerzonej analizie bezpieczeństwa odnaleziono m.in.: 3 badania obserwacyjne (Lissitchov 2013, Chowdary 2001, White 1998) odnoszące się do oceny bezpieczeństwa rekombinowanego koncentratu krzepnięcia czynnika IX – BeneFIX.

### Lissitchov 2013

Brak objawów typu alergicznego lub innych działań niepożądanych potencjalnie związanych z preparatem BeneFIX. U wszystkich pacjentów wynik na obecność inhibitora pozostał ujemny przez cały okres badania. Ponadto nie stwierdzono istotnych klinicznie działań niepożądanych w komponencie fizycznej, czy negatywnych zmian parametrów hematologicznych i biochemicznych, w tym parametrów trombogenności.

### Chowdary 2001

W dwóch przypadkach wlewy FIX wykonywano bez dodawania heparyny – w obu tych przypadkach po pierwszym dniu w miejscu wlewu wystąpiło zakrzepowe zapalenie żył (w obu przypadkach w leczeniu zakrzepicy skuteczny okazał się roztwór soli fizjologicznej).

Wszystkie cztery wlewy FIX z dodatkiem heparyny odbyły się bez komplikacji.

U żadnego pacjenta nie rozwinął się inhibitor hamujący aktywność FIX – wynik na obecność inhibitora oznaczono w teście Bethesda po 6 miesiącach obserwacji.

### White 1998

- rFIX vs pdFIX

Zarówno rFIX jak i pdFIX były dobrze tolerowane. Odnotowano 8 działań niepożądanych dla rFIX i 9 dla pdFIX; wszystkie były łagodnego lub umiarkowanego nasilenia.

- rFIX

Łącznie u 56 wcześniej leczonych pacjentów, odnotowano 62 działania niepożądane na pewno, prawdopodobnie lub możliwie związane z 3821 infuzjami rFIX.

Działania niepożądane, które zostały ocenione jako zdecydowanie powiązane z leczeniem rFIX obejmowały: nudności (n = 10), dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia (n = 11), zaburzenia smaku (n = 6), ucisk w klatce piersiowej (n = 1), zawroty (n=1). Łagodne działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z rFIX to: pieczenie szczęki, pokrzywka, gorączka, senność, drżenie, zawroty głowy, suchy kaszel / kichnięcia i alergiczny nieżyt nosa.



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

U jednego wcześniej leczonego pacjenta (>250 dni ekspozycji na pdFIX przed badaniem) wykryto niską aktywność inhibitora (1,2 jednostki Bethesda po 39 dniach ekspozycji na rFIX). Inhibitor ten wiąże się ze zmniejszonym czasem półtrwania rFIX, ale nie wpływa na odzysk. U żadnego z pozostałych 55 pacjentów nie stwierdzono objawów klinicznych lub laboratoryjnych wykształcenia inhibitora czynnika IX, w tym u 27 pacjentów z więcej niż 50 dniami ekspozycji na rFIX.

W celu odnalezienia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania technologii wnioskowanej (rekombinowany czynnik IX krzepnięcia krwi – Benefix) dokonano systematycznego przeglądu komunikatów/ostrzeżeń, pochodzących ze stron internetowych URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono ww. informacji na stronie URPL. Najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanych leków ze stron EMA i FDA przedstawiono poniżej.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Odnaleziono dwie opublikowane analizy ekonomiczne (*Miners 2002*, *Lippert 2005*) dotyczące stosowania profilaktyki w porównaniu z leczeniem na żądanie. Należy zwrócić uwagę, że w obu publikacjach analizowana jest profilaktyka zarówno z zastosowaniem czynnika rekombinowanego jak i osoczopochodnego, co stanowi ograniczenie możliwości porównania wyników.

Analiza kosztów efektywności (*Miners 2002*) wykazała, że stosowanie profilaktyki w porównaniu do leczenia na żądanie jest opłacane kosztowo i jest dominującą strategią w niektórych scenariuszach.

Tabela 44. Opublikowane analizy ekonomiczne

| Badanie             | Kraj/warunki                                       | Porównania  | Metodyka  | Wariant                   | Inkrementalne QALY | Koszt inkrementalny | ICUR       |
|---------------------|--|---|---|---------------------------|--------------------|---------------------|------------|
| <b>Miners 2002</b>  | Płatk (Wielka Brytania)                            | Stosowanie profilaktyki w porównaniu z leczeniem na żądanie | Model Markova, EQ-5D<br>Typ analizy: CEA<br>Horyzont: Dożyciowy<br>Populacja: b.d.  | Infuzja co 4 dni          | <b>11,79</b>       | £133 818            | 8600       |
|                     |  |   |   | Infuzja co 3 dni          |                    | £18 413             | 829        |
|                     |  |   |   | Infuzja co 2 dni          |                    | £-1677              | Dominujący |
|                     |  |   |   | Infuzja co 1 dzień        |                    | £-23 541            | Dominujący |
| <b>Lippert 2005</b> | Płatk (Holandia, Niemcy, Szwecja, Wielka Brytania) | Stosowanie profilaktyki w porównaniu z leczeniem na żądanie | Badanie obserwacyjne, SF-6D<br>Typ analizy: CEA<br>Horyzont: 1 rok<br>Populacja chorych na ciężką postać hemofilii A lub B, u których nie stwierdzono występowania inhibitora | Niemcy, =<30 lat          | <b>0,0328</b>      | EUR 72 521          | 2 212 749  |
|                     |  |   |   | Niemcy, >30 lat           | <b>0,0187</b>      | EUR 89 157          | 4 766 366  |
|                     |  |   |   | Szwecja, =<30 lat         | <b>b.d.</b>        | b.d.                | b.d.       |
|                     |  |   |   | Szwecja, >30 lat          | <b>0,0187</b>      | EUR 107 446         | 5 744 120  |
|                     |  |   |   | Holandia, =<30 lat        | <b>0,0328</b>      | EUR 75 246          | 2 294 085  |
|                     |  |   |   | Holandia, >30 lat         | <b>0,0187</b>      | EUR 82 333          | 4 402 834  |
|                     |  |   |   | Wielka Brytania, =<30 lat | <b>0,0328</b>      | EUR 101 532         | 3 097 931  |
|                     |  |   |   | Wielka Brytania, >30 lat  | <b>0,0187</b>      | EUR 106 410         | 5 688 753  |

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy użyteczności kosztowej (CUA) jest określenie opłacalności refundacji w Polsce rekombinowanego czynnika IX (rFIX) stosowanego w ramach profilaktyki do 26 r.ż. finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu do rekombinowanego czynnika IX (rFIX) stosowanego w ramach profilaktyki do 18 r.ż. i stosowanego w leczeniu na żądanie od 18 do 26 r.ż. u pacjentów z hemofilią B.

Celem analizy minimalizacji kosztów (CMA) jest porównanie kosztów terapii z zastosowaniem rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) z osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia (pdFIX) stosowanym u pacjentów do 18 r.ż.

## Technika analityczna/porównywane interwencje

### **Porównanie terapii rekombinowanym czynnikiem IX (rFIX) stosowanym w ramach profilaktyki do 18 r.ż. i stosowanym w leczeniu na żądanie od 18 do 26 r.ż. wśród pacjentów z hemofilią B**

- Analiza kosztów-użyteczności – w ramach analizy przeprowadzono porównanie terapii rekombinowanym czynnikiem IX (rFIX) w dawce 40 j.m./kg m.c. podawanym 2 razy w tygodniu stosowanym w ramach profilaktyki do 26 r.ż. z rekombinowanym czynnikiem IX (rFIX) stosowanym w ramach profilaktyki do 18 r.ż. (40 j.m./ kg m.c.) i stosowanym w leczeniu na żądanie od 18 do 26 r.ż. wśród pacjentów z hemofilią B (podawany w dawce 155,50 j.m./kg m.c. na krwawienie).

W przedstawionej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano punkty końcowe zaczerpnięte z randomizowanego badania *Valentino 2014* oraz obserwacyjnego badania *Van Dijk 2005*:

- roczna częstość występowania krwawień ogółem, oraz
- roczna częstość występowania krwawień do stawów.

### **Porównanie terapii rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (rFIX) z osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia (pdFIX) stosowanym w profilaktyce u pacjentów do 18 r.ż.**

- Analiza minimalizacji kosztów – w ramach analizy przeprowadzono porównanie kosztów terapii z zastosowaniem rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) w dawce 40 j.m./kg m.c. podawanym 2 razy w tygodniu z osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia (pdFIX) w dawce 37,50 j.m./kg m.c. podawanym 2 razy w tygodniu stosowanego w profilaktyce u pacjentów do 18 r.ż.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów w związku z niską jakością dowodów naukowych (brak badań RCT bezpośrednio porównujących rFIX z pdFIX) i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego rFIX z pdFIX. W analizie założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa rFIX i pdFIX. Przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) oraz osoczopochodnego czynnika krzepnięcia (pdFIX) będą sobie równe.

Dodatkowo w ramach analizy kosztów – użyteczności przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (CUR) dla porównania terapii z zastosowaniem rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) z osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia (pdFIX) stosowanego u pacjentów do 18 r.ż. Obliczenia wykonano ze względu na konieczność spełnienia minimalnych wymagań (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości rFIX nad pdFIX) - tj. z uwagi na zaistnienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*.

## Perspektywa

Analiza ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, MZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent). Z uwagi na fakt, że leczenie produktem BeneFIX będzie odbywać się w ramach programu lekowego w warunkach lecznictwa zamkniętego, udział pacjentów w partycypacji kosztów wydaje się znikomy. W niniejszej analizie należy więc przyjąć, że analiza płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

## Horyzont czasowy

Porównanie terapii rekombinowanym czynnikiem IX (rFIX) stosowanym w ramach profilaktyki do 18 r.ż. (PROF) i stosowanym w leczeniu na żądanie od 18 do 26 r.ż. (OD) wśród pacjentów z hemofilią B – dożywotni horyzont czasowy

Porównanie terapii rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (rFIX) z osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia (pdFIX) stosowanym w profilaktyce u pacjentów do 18 r.ż. - 18 lat.

## Dyskontowanie

W analizie ekonomicznej uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTM (5% kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych).

## Koszty

W analizie ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną) dla porównania PROF. vs OD uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (stosowanych w profilaktyce, podawanych w leczeniu na żądanie oraz podawanych przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych);
- koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych.

W ramach analizy minimalizacji kosztów (porównanie rFIX vs pdFIX) uwzględniono i oceniano następujące różniące kategorie kosztów:

- koszty leków (stosowanych w profilaktyce, podawanych w leczeniu na żądanie oraz podawanych przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych).

## Model

### Analiza kosztów-użyteczności

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel 2013. Analizę wykonano przy wykorzystaniu modelu Markowa, w dożywotnim horyzoncie czasowym. Długość cyklu modelu przyjęto na poziomie 1 roku.

W modelu uwzględniono następujące stany, w których może znaleźć się pacjent:

- Profilaktyka
- Leczenie na żądanie
- Zgon.

Modelowanie przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się w stanie PROFILAKTYKA. W modelu założono, że pacjent znajduje się w tym stanie od wieku 0 i pozostaje w nim do ukończenia 18 r.ż w ramieniu OD lub w wieku do 26 lat w ramieniu PROF lub do momentu śmierci i przejścia do stanu ZGON. W stanie PROFILAKTYKA pacjent otrzymuje dwa razy w tygodniu rFIX w dawce 40 j.m./kg m.c, a w OD rFIX podawany jest w dawce 155,50 j.m/kg m.c. na krwawienie. Chory doświadcza krwawień ogółem i krwawień do stawów z obniżoną częstością na rok. – (AWA tabela nr. 30 str 56 – wyniki analizy klinicznej na korzyść profilaktyki, IS mniejsze występowanie krwawień w grupie PROF).

Ze stanu profilaktyki następuje przejście do stanu LECZENIE NA ŻĄDANIE. Chorzy pozostają w tym stanie do momentu śmierci. Chory doświadcza krwawień ogółem i krwawień do stawów z pełną częstością na rok i otrzymuje czynnik krzepnięcia IX tylko podczas krwawień (AWA tabela nr. 30 str 56 – wyniki analizy klinicznej na korzyść profilaktyki, IS większe występowanie krwawień w grupie OD).

Stan ZGON jest stanem pochłaniającym co oznacza, że przejście z niego do jakiegokolwiek innego stanu jest niemożliwe. Przejście do stanu ZGON jest natomiast możliwe z każdego stanu ujętego w modelu.

Strukturę modelu przedstawia schemat poniżej.



### **Schemat 1. Schemat modelu w analizie wnioskodawcy**

W analizie wnioskodawcy użyteczność stanów zdrowia oszacowano na podstawie badania *Miners 2002*, w których oceniano jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D, w zależności od wieku oraz sposobu leczenia. Dodatkowo w analizie wrażliwości wykorzystano jakość życia z publikacji *Noone 2013* w której przedstawiono jakość życia chorych na ciężką postać hemofilii A lub B.

### Analiza minimalizacji-kosztów

Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel 2013. Dla porównania rFIX vs pdFIX założono brak różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z uwagi na niską jakość odnalezionych badań jednoramiennych (brak dowodów naukowych potwierdzających wyższość ocenianej technologii i komparatora).

Założono, że jedynym parametrem, który różnicuje analizowane terapie jest koszt leku zależny od jego całkowitej dawki, na którą wpływ ma masa ciała chorego, uwzględniono więc jedynie różniące koszty czynników krzepnięcia (rFIX oraz pdFIX). Założono, że u chorych w wieku 0-18 lat stosowana jest

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

profilaktyka zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i w ramieniu komparatora. Jeżeli natomiast u chorego w trakcie profilaktyki dojdzie do krwawienia, zastosowane będzie leczenie na żądanie.

W ramach analizy wrażliwości testowano dłuższy czas przebywania na profilaktyce tj. do ukończenia 26 r.ż (z uwagi na zapis występujący w Programie Narodowym dopuszczający możliwość stosowania profilaktyki wtórnej u dorosłych).

### Analiza wrażliwości

#### Analiza kosztów-użyteczności

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników, na zmianę następujących założeń:

**Tabela 45. Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności w modelu CUA**

| Parametr   | Wartość deterministyczna (wariant podstawowy) | Wartość min-max |
|--|---|-----------------|
| Stopa dyskonta   | 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych          |                 |
|  | 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych          |                 |
|  | 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów   |                 |
| Jakość życia   | Miners 2002                                   | Noone 2013      |
| Prawdopodobieństwo sukcesu (odsetek chorych z dobrymi rokowaniami, po zaprzestaniu profilaktyki) | 33,33%-33,33%-33,33%                          | 0%-50%-30%      |
| Dawkowanie profilaktyka rFIX (j.m./kg m.c.)  | 40 j.m.                                       | 30-60 j.m       |
| Częstość dawkowania w profilaktyce rFIX (liczba dawek w ciągu tygodnia)                          | 2   | 1               |
| Leczenie na żądanie: wymagany poziom czynnika IX   | 45 %  | 30%-80%         |
| Leczenie na żądanie: długość leczenia (dni) / pojedyncze krwawienie                              | 3,50  | 3-4             |
| Zabiegi chirurgiczne: wymagany poziom czynnika IX w okresie przedoperacyjnym                     | 90 %  | 80%-100%        |
| Zabiegi chirurgiczne: liczba infuzji na dzień (pierwszy dzień)                                   | 2   | 1-3             |
| Zabiegi chirurgiczne: wymagany poziom czynnika IX w okresie pooperacyjnym                        | 45 %  | 30%-60%         |
| Wartość odzysku (czynnik rFIX)   | 0,80  | 0,40-1,40       |
| Analiza przeżycia (standaryzowany wskaźnik umieralności)   | Hemofilia B                                   | Łagodna-Ciężka  |
| Liczba krwawień do stawów powodująca uszkodzenia   | 4   | 3               |
| Koszt endoprotezy  | 7 000   | -               |

#### Analiza minimalizacji-kosztów

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zostało uwzględnione ryzyko zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Oceniane ryzyko nie zostało uwzględnione w analizie podstawowej z uwagi na brak odpowiednich dowodów naukowych potwierdzających różny profil bezpieczeństwa rFIX oraz pdFIX.

**Tabela 46. Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności w modelu CMA**

| Parametr   | Wartość deterministyczna (wariant podstawowy) | Wartość min-max     |
|--|---|---------------------|
| Stopa dyskonta   | 5% dla kosztów                                |                     |
|  | 0% dla kosztów                                |                     |
| Dawkowanie profilaktyka (j.m./kg m.c.) rFIX                                  | 40  | 30-60               |
| Dawkowanie profilaktyka (j.m./kg m.c.) pdFIX                                 | 37,50   | 25-50               |
| Częstość dawkowania w profilaktyce rFIX (liczba dawek w ciągu tygodnia)      | 2   | 1                   |
| Częstość dawkowania w profilaktyce pdFIX (liczba dawek w ciągu tygodnia)     | 2   | 1                   |
| Leczenie na żądanie: wymagany poziom czynnika IX                             | 45 %  | 30-80%              |
| Leczenie na żądanie: długość leczenia (dni)/pojedyncze krwawienie            | 3,50  | 3-4                 |
| Zabiegi chirurgiczne: wymagany poziom czynnika IX w okresie przedoperacyjnym | 90%   | 80-100%             |
| Zabiegi chirurgiczne: liczba infuzji na dzień (pierwszy dzień)               | 2   | 1-3                 |
| Zabiegi chirurgiczne: wymagany poziom czynnika IX w okresie pooperacyjnym    | 45%   | 30-60%              |
| Wartość odzysku (czynnik rFIX)   | 0,8   | 0,40-1,40           |
| Analiza przeżycia (standaryzowany wskaźnik umieralności)                     | Hemofilia B                                   | Łagodna-Ciężka      |
| Ryzyko zakażenia wirusem anty-HCV  | Nie uwzględniono                              | Uwzględniono (2,4%) |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Parametr   | Wartość deterministyczna (wariant podstawowy) | Wartość min-max               |
|--|---|-------------------------------|
| Liczba krwawień na rok   | 2,6   | 0,0                           |
| Ryzyko operacji  | TAK (uwzględniono ryzyko)                     | NIE (nie uwzględniono ryzyka) |
| Horyzont analizy (czas przebywania na profilaktyce-liczba lat) | 18  | 26                            |

Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu wnioskodawcy dla porównania rFIX vs pdFIX oraz PROF. vs OD.

Tabela 47. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

| Parametr   | Wartość  | Źródło   |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
|--|--|--|--------------------------|--------------------|----------------|------|----------|--|--------|---|
| Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego                | 0,035  | Wytyczne AOTM  |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Stopa dyskonta kosztów                           | 0,05   | Wytyczne AOTM  |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Horyzont czasowy                                 | dożywotni/ 0-18 r.ż. w CMA   | Założenie  |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Początkowy wiek chorego uwzględnionego w modelu* | 0  | Założenie na podstawie Narodowego programu leczenia chorych na hemofilię                         |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Wiek zakończenia profilaktyki w ramieniu OD*     | 18   | Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych  |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Wiek zakończenia profilaktyki w ramieniu PROF*   | 26   | Projekt Programu lekowego  |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Długość cyklu w modelowaniu                      | 1 rok  | Założenie na podstawie dostępnych danych z badania klinicznego                                   |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| RSS  |  | Dane dostarczone przez Zamawiającego   |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Cena rFIX z uwzględnieniem RSS                   |  | Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [27], Dane dostarczone przez Zamawiającego |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Cena rFIX bez uwzględnienia RSS                  |  | Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych  |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Cena pdFIX**                                     | <table border="1"> <tr> <td>CZN</td> <td>UCZ</td> <td>CHB</td> <td>Koszt płatn ka</td> </tr> <tr> <td>1,47</td> <td>1,59</td> <td>1,67</td> <td>1,67</td> </tr> </table>                                 | CZN  | UCZ                      | CHB                | Koszt płatn ka | 1,47 | 1,59     | 1,67   | 1,67   | Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych |
| CZN  | UCZ  | CHB  | Koszt płatn ka           |                    |                |      |          |  |        |   |
| 1,47   | 1,59   | 1,67   | 1,67                     |                    |                |      |          |  |        |   |
| Dawkowanie rFIX w profilaktyce                   | <table border="1"> <tr> <td>Jednorazowa dawka</td> <td>Dawka na tydzień</td> <td>Dawka w ciągu roku</td> </tr> <tr> <td>40,00</td> <td>2</td> <td>4 174,29</td> </tr> </table>                           | Jednorazowa dawka  | Dawka na tydzień         | Dawka w ciągu roku | 40,00          | 2    | 4 174,29 | Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX®  |        |   |
| Jednorazowa dawka                                | Dawka na tydzień   | Dawka w ciągu roku   |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| 40,00  | 2  | 4 174,29   |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Dawkowanie pdFIX w profilaktyce**                | <table border="1"> <tr> <td>Jednorazowa dawka</td> <td>Dawka na tydzień</td> <td>Dawka w ciągu roku</td> </tr> <tr> <td>37,50</td> <td>2</td> <td>3 913,39</td> </tr> </table>                           | Jednorazowa dawka  | Dawka na tydzień         | Dawka w ciągu roku | 37,50          | 2    | 3 913,39 | Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine® |        |   |
| Jednorazowa dawka                                | Dawka na tydzień   | Dawka w ciągu roku   |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| 37,50  | 2  | 3 913,39   |                          |                    |                |      |          |  |        |   |
| Dawkowanie rFIX w leczeniu na żądanie            | <table border="1"> <tr> <td>L.infuzji</td> <td>Wymagany wzrost czynnika</td> <td>Odwrotność</td> <td>Liczba j.m</td> </tr> <tr> <td>3,5</td> <td>35,54</td> <td>1,25</td> <td>155,50</td> </tr> </table> | L.infuzji  | Wymagany wzrost czynnika | Odwrotność         | Liczba j.m     | 3,5  | 35,54    | 1,25   | 155,50 | Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX®         |
| L.infuzji  | Wymagany wzrost czynnika   | Odwrotność   | Liczba j.m               |                    |                |      |          |  |        |   |
| 3,5  | 35,54  | 1,25   | 155,50                   |                    |                |      |          |  |        |   |
| Dawkowanie pdFIX w leczeniu na żądanie**         | <table border="1"> <tr> <td>L.infuzji</td> <td>Wymagany wzrost czynnika</td> <td>Odwrotność</td> <td>Liczba j.m</td> </tr> <tr> <td>3,5</td> <td>35,54</td> <td>1,11</td> <td>138,22</td> </tr> </table> | L.infuzji  | Wymagany wzrost czynnika | Odwrotność         | Liczba j.m     | 3,5  | 35,54    | 1,11   | 138,22 | Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine®        |
| L.infuzji  | Wymagany wzrost czynnika   | Odwrotność   | Liczba j.m               |                    |                |      |          |  |        |   |
| 3,5  | 35,54  | 1,11   | 138,22                   |                    |                |      |          |  |        |   |



| Parametr   | Wartość   |                      |                          |                     |                               | Źródło  |
|--|---|----------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------------|---|
| Dawkowanie rFIX w związku z zabiegami chirurgicznymi                                 | Okres   | L.infuzji            | Wymagany wzrost czynnika | Odwrotność          | L.j.m kg                      | Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX®   |
|  | Przed   | 2                    | 80,54                    | 1,25                | 201,36                        |   |
|  | Po  | 7                    | 35,54                    |                     | 310,99                        |   |
|  | Razem   |                      |                          |                     |                               |   |
| Dawkowanie pdFIX w związku z zabiegami chirurgicznymi**                              | Okres   | L.infuzji            | Wymagany wzrost czynnika | Odwrotność          | L.j.m kg                      | Charakterystyka Produktu Leczniczego Immuline®  |
|  | Przed   | 2                    | 80,54                    | 1,11                | 178,98                        |   |
|  | Po  | 7                    | 35,54                    |                     | 276,44                        |   |
|  | Razem   |                      |                          |                     |                               |   |
| Jakość życia   | Sposób leczenia   |                      | Stała                    | Wiek                |                               | Miners 2002   |
|  | Prof.   |                      | 1,05                     | -0,006              |                               |   |
|  | Lecz na żądanie   |                      | 0,84                     | -0,006              |                               |   |
| Masa ciała   | Analiza wnioskodawcy: str. 47, tabela nr 17   |                      |                          |                     |                               | Łoś-Rycharska 2006 [19], Odgen 2004 oraz Raport waga i nadwaga Polaków  |
| Standaryzowany współczynnik śmiertelności wykorzystany do korekty OS                 | Analiza wnioskodawcy: str. 45, tabela nr 16   |                      |                          |                     |                               | Plug 2006   |
| Dane dotyczące OS  | Analiza wnioskodawcy: str. 114, tabela nr 46  |                      |                          |                     |                               | Dane GUS  |
| Liczba krwawień i krwawień do stawów   | Rodzaj krwawienia   | Rodzaj leczenia      |                          |                     | Valentino 2014, Van Dijk 2005 |   |
|  |   | Krwawienia do stawów | Profilaktyka             | Leczenie na żądanie |                               |   |
|  | 1,9   |                      | Obniżona l.krwawień      | Nieobniż l.krwawień |                               | 3,3   |
| Odsetek chorych z obniżoną liczbą krwawień po 4 latach od zaprzestania profilaktyki* | 33,33%  |                      |                          |                     |                               | Van Dijk 2005   |
| Rozkład krwawień do stawów*  | Okolo 45% krwawień do stawów występuje w obrębie kolan, 30% do łokci, 15% do kostek, oraz 10% na pozostałe stawy łącznie. |                      |                          |                     |                               | Knobe 2011  |
| Definicja stawów docelowych  | 4 krwawienia do stawów w ciągu 6 miesięcy   |                      |                          |                     |                               | Takedani 2013   |
| Składowe całkowitego kosztu różniącego   | Analiza wnioskodawcy: str. 43, tabela nr 15   |                      |                          |                     |                               | Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, Dane dostarczone przez Zamawiającego, Zarządzenie NFZ 89/2013/DSOZ, Zarządzenie NFZ 82/2013/DSOZ |

\*CUA; \*\*CMA;

### Ograniczenia według wnioskodawcy

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni), a więc, aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości”

„Analizę wykonano przy założeniu jednakowej skuteczności leków w profilaktyce pierwotnej i wtórnej z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa rFIX osobno dla profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Należy jednak zauważyć, że przy założeniu jednakowej skuteczności interwencji (rFIX) i komparatora (pdFIX) w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej, podejście to nie ma to wpływu na wyniki analizy. Ponadto, w analizie z uwagi na brak dowodów naukowych pozwalających na stwierdzenie wyższej skuteczności rFIX względem pdFIX, uwzględniono taki sam efekt zdrowotny w ramieniu profilaktyki z zastosowaniem rFIX oraz profilaktyki z zastosowaniem pdFIX. W analizie kosztów-żyteczności wykonano natomiast porównanie rFIX stosowanego w ramach profilaktyki oraz w leczeniu na żądanie”



„W analizie porównano profilaktykę z brakiem leczenia w populacji chorych w wieku 18-26 lat, ze względu na fakt, iż obecnie brak jest powszechnej praktyki leczenia profilaktycznego u osób dorosłych. W *Programie Narodowym* znajduje się zapis o możliwości leczenia profilaktycznego dorosłych chorych, jednak stosowanie profilaktyki wtórnej u chorych nie jest praktyką kliniczną (*Program Narodowy*, choć dopuszcza taką możliwość, to nie przewiduje wzrostu zapotrzebowania na czynniki krzepnięcia w związku z wprowadzeniem możliwości prowadzenia u chorych profilaktyki). W związku z występowaniem zapisu dotyczącego możliwości leczenia profilaktycznego u dorosłych, w analizie wrażliwości (CMA), w porównaniu rFIX vs pdFIX uwzględniono dłuższy czas przebywania na profilaktyce do ukończenia 26 roku życia (przedstawiający wynik dla porównania rFIX z komparatorem w sytuacji, gdyby zapis z Programu Narodowego był stosowany w praktyce klinicznej)”

„Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *Valentino 2014* [39], którego wyniki przedstawiono w *Analizie klinicznej*, chorzy biorący udział w badaniu początkowo leczeni byli na żądanie a następnie stosowali profilaktykę, co stanowi kolejność odwrotną do przyjętej w modelu. W związku z tym podjęto decyzję o skorygowaniu liczby krwawień w ramieniu OD, tak aby uwzględnić konsekwencje stosowania profilaktyki przed jej zamianą na leczenie na żądanie. Należy zaznaczyć, że podejście takie jest konserwatywne, ponieważ prowadzi do obniżenia liczby krwawień oraz kosztu w ramieniu OD. W związku z tym przyjęto że liczba krwawień do stawów w ramieniu OD będzie średnią ważoną z badania *Valentino 2014* oraz *Van Dijk 2005*. Ponadto, w publikacji *Valentino 2014* podano średnią liczbę krwawień, natomiast w publikacji *Van Dijk 2005* – medianę. W związku z tym założono, że mediana jest równa średniej”

„W analizie nie uwzględniono występowania inhibitora oraz analizie nie uwzględniono kosztów związanych z dostawą leku do domu pacjenta. Nie odnaleziono badań klinicznych, w których wykazano by różnice w częstości występowania inhibitora u chorych stosujących rFIX względem pdFIX lub u chorych stosujących profilaktykę w stosunku do leczenia na żądanie, a koszt leczenia inhibitora (wywołanie tolerancji immunologicznej) leży po stronie Podmiotu odpowiedzialnego, zgodnie z umową RSS. Podobnie jest w przypadku pokrycia kosztów dostawy leków do domu pacjenta. Zgodnie z umową RSS w przypadku realizacji *Programu lekowego* w trybie leczenia w warunkach domowych koszty dostawy leku (rFIX) do domu pacjenta lub do właściwego Centrum Leczenia Hemofilii, jak również koszty niezbędnego dodatkowego sprzętu jednorazowego i igieł oraz środków dezynfekcyjnych, koszty odbioru wydanego sprzętu jednorazowego i jego utylizacji pokrywa Podmiot odpowiedzialny”

„W analizie nie uwzględniono również kosztów czynników krzepnięcia stosowanych przy konieczności założenia centralnego dostępu dożylnego. Konieczność założenia dostępu nie występuje bowiem w przypadku wszystkich chorych. Jest to indywidualne i uzależnione od możliwości dostępu do żył u danego chorego. Dodatkowo koszty czynników krzepnięcia związanych z założeniem takiego portu są zbliżone w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora”

„Wyznaczenie zużycia czynników krzepnięcia IX wymagało przyjęcia wartości przeciętnej masy ciała dla całego horyzontu czasowego. W tym celu posłużono się danymi z publikacji *Łoś-Rycharska 2006*, *Odgen 2004* oraz *Raport waga i nadwaga Polaków*. W przypadku masy dziecka do 1 roku życia, uwzględniono średnią wartość masy ciała chłopców w pierwszych 4 kwartałach życia na podstawie publikacji *Łoś-Rycharska 2006* (chłopcy karmieni naturalnie). Następnie masę ciała chłopców do 18 roku życia określono na podstawie publikacji *Odgen 2004*, co związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Masę ciała mężczyzn powyżej 18 roku życia określono na podstawie publikacji *Raport waga i nadwaga Polaków*”.

„Przeżycie całkowite chorych na hemofilię B modelowano w oparciu o dane z badania *Plug 2006*, ponieważ nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. W badaniu tym wykazano, że istotne różnice w śmiertelności dotyczą populacji mieszanej (obejmującej chorych na hemofilię A i B) z postacią ciężką i umiarkowaną, przeżycie części chorych zostało odpowiednio skorygowane. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym przeżycie chorych jest takie samo jak w populacji generalnej Polski (przeżycie w populacji generalnej takie jak w populacji chorych z łagodną hemofilią B)”

„W analizie koszt diagnostyki i monitorowania chorych stosujących profilaktykę wyceniono w oparciu o średnią wycenę punktową ryczałtu rocznego na podstawie wyceny: *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii* o wartości 60 punktów oraz *Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Regionalne centra leczenia hemofilii* o wartości 100 punktów (uwzględniono średnią wycenę punktową). Ze względu na brak informacji na temat monitorowania chorych poza *Programem lekowym*, przyjęto, że nie odbywają oni żadnych wizyt kontrolnych co jest założeniem konserwatywnym”

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

„W analizie uwzględniono koszt wynikający z krwawień do stawów w przypadku wystąpienia 4 krwawień do stawów następujących w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy. W koszcie tym konieczne było uwzględnienie cen endoprotez. Endoprotezy kupowane są przez świadczeniodawców na przetargach, dlatego ustalenie ich kosztu jest trudne i wiąże się z niepewnością. W analizie przyjęto cenę implantu stawu kolanowego w wysokości 7 000 PLN. W analizie wrażliwości testowano wersję modelu, w której koszt endoprotez wynosił 0 PLN”

„W analizie podstawowej uwzględniono jakość życia w oparciu o badanie *Miners 2002*. Oszacowanie jakości życia u dzieci chorych na hemofilię B stanowi ograniczenie ze względu na brak wiarygodnych badań oceniających jakość życia w tej populacji. W początkowych cyklach wzór na jakość życia z publikacji *Miners 2002* daje wartości większe od 1, co wynika, z faktu, że badanie przeprowadzono w populacji dorosłych. W związku z tym w analizie uwzględniono także, że jakość życia nie może być większa od 1”

„Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.”

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr*  | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego   |
|--|--------------------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?   | Tak                                  | Brak uwag.   |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?  | Tak                                  | Brak uwag.   |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?  | Tak                                  | Brak uwag.   |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?   | Tak                                  | Brak uwag.   |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?   | Tak                                  | Brak uwag.   |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?  | Tak                                  | Wnioskodawca wykonał porównanie z osoczipochodnym czynnikiem krzepnięcia stosowanym u dzieci w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej oraz z leczeniem na żądanie przy zastosowaniu rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia IX, a więc z tzw. istniejącą praktyką, interwencjami które są rekomendowane (m.in. PTHiT 2008) do stosowania we wnioskowanym wskazaniu oraz refundowane w ramach Programu Narodowego.   |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?  | Tak                                  | Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w której oceniano stosowanie rFIX w ramach profilaktyki do 26 r.ż. vs rFIX stosowanego w ramach leczenia na żądanie od 18 d 26 r.ż. Z uwagi na brak dowodów klinicznych dotyczących stosowania rFIX i pdFIX wykonano analizę minimalizacji kosztów w której założono, że efekty porównywalnych technologii są takie same.  |
| Czy określono perspektywę analizy?   | Tak                                  | Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej (obie perspektywy są tożsame).  |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?  | Tak                                  | Zakłada się, że leczenie produktem BeneFIX będzie odbywać się w ramach programu lekowego w warunkach lecznictwa zamkniętego. W związku z tym udział pacjentów w partycypacji kosztów wydaje się znikomy. W niniejszej analizie należy więc przyjąć, że analiza płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.  |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | ?                                    | Dodatkowy efekt zdrowotny wykazano dla porównania: rekombinowany czynnik IX stosowany w ramach profilaktyki (PROF) i w ramach leczenia na żądanie (OD) Dla porównania rekombinowanego czynnika IX (rFIX) vs osoczipochodnego czynnika krzepnięcia (pdFIX) nie wykazano dodatkowych/ porównywalnych efektów zdrowotnych z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia pośredniego lub bezpośredniego porównania (brak badań RCT wykazujących wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem). |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie  | Tak                                  | Porównanie rFIX vs pdFIX   |

| Parametr*   | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego  |
|---|--------------------------------------|---|
| dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?  |                                      | Analizę przeprowadzono w 18-letnim horyzoncie czasowym co odpowiada obecnej praktyce klinicznej w Polsce, w ramach której profilaktyka w programie lekowym dedykowanym hemofilii prowadzona jest obecnie do ukończenia 18 r.ż.<br>Zgodnie z modelem wnioskodawcy, odsetek umieralności pacjentów w poszczególnych latach wynosi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,40% pacjentów umiera po 10 latach</li> <li>• 1,86% pacjentów umiera po 18 latach</li> </ul> <b>Porównanie PROF vs OD</b><br>Analiza została przeprowadzona w horyzoncie dożywnym równym 100 lat.<br>Zgodnie z modelem wnioskodawcy, odsetek umieralności pacjentów w poszczególnych latach wynosi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,40% pacjentów umiera po 10 latach</li> <li>• 3,28% pacjentów umiera po 25 latach</li> <li>• 11,73% pacjentów umiera po 45 latach</li> <li>• 57,08% pacjentów umiera po 65 latach</li> <li>• 84,04% pacjentów umiera po 75 latach</li> </ul> |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?           | Tak                                  | Brak uwag.  |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?   | Tak                                  | Nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów.   |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?  | Tak                                  | Brak uwag.  |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?  | Tak                                  | W ramach przeprowadzonego przeglądu użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono wartości użyteczności dla populacji pacjentów w wieku od 0-18 lat. Użyteczność stanów zdrowia w tej grupie wiekowej oparto na użyteczności z publikacji <i>Miners 2002</i> oraz <i>Noone 2013</i> w których użyteczności szacowano dla dorosłych pacjentów. W związku z tym w analizie wnioskodawcy założono, że użyteczność stanów zdrowia jest taka sama zarówno w populacji 0-18 lat jak i w populacji 18-26 lat. Dodatkowo należy podkreślić ograniczenie związane wykorzystaniem z wzorem na jakość życia z publikacji <i>Miners 2002</i> . Powyższe ograniczenia obniżają wiarygodność analizy koszty-użyteczność. Jednakże ze względu na brak danych nt. użyteczności stanów zdrowia u pacjentów 0-18 lat z hemofilią typu B, uzasadnione wydaje się przyjęcie użyteczności wykorzystanych w publikacji <i>Miners 2002</i> oraz <i>Noone 2013</i> .                            |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej? | Tak                                  | Brak uwag   |

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

##### Uwagi analityków AOTM

1. Podmiot odpowiedzialny nie uwzględnił możliwości posiadania RSS przez komparator (pdFIX), dodatkowo nie testował ceny komparatora w ramach analizy wrażliwości. Osoczopochodne czynniki krzepnięcia (pdFIX) najprawdopodobniej posiadają niższą rzeczywistą cenę niż ta przedstawiona na obwieszczeniu MZ (co może sugerować analiza danych refundacyjnych przedstawiona w komunikacie DGL: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>;

Według najnowszego komunikatu NFZ (okres od stycznia do lipca 2014 roku), publikującego informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych są 4 preparaty zawierające osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX: Immunine 1200 j. m., oraz Immunine 600, oraz preparaty nieuwzględnione w niniejszej analizie: Octanine F 500 i 1000 j.m.

Ponadto, cena hurtowa brutto/j.m preparatów Octanine F oraz Immunine, opublikowana w obwieszczeniu MZ, nie odzwierciedla rzeczywistego kosztu, jaki ponosi płatnik publiczny w związku z finansowaniem osoczopochodnych koncentratów czynnika IX krzepnięcia. Analizując dane z komunikatu DGL za okres styczeń - lipiec 2014 wynika, że rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację preparatów pdFIX, są znacznie niższe niż wskazywałaby na to cena hurtowa brutto zawarta w Obwieszczeniu MZ.

2. W analizie wrażliwości wnioskodawcy nie testowano alternatywnego (wyższego) kosztu finansowania endoprotezoplastyki, pomimo, że średnia wartość hospitalizacji związana z wyceną JGP H01 ENDOPROTEZOPLASTYKA PIERWOTNA ŁOKCIA, BARKU, NADGARSTKA, STAWU SKOKOWO-GOLENIOWEGO, CZĘŚCIOWA KOLANA wynosi 9 250,08 zł (statystyki JGP: [https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx](https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx;);) )

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Analiza kosztów-użyteczności - Porównanie rFIX stosowanego w ramach profilaktyki z zastosowaniem rFIX w ramach leczenia na żądanie pacjentów do 26 r.ż.

Tabela 49. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla porównania terapii PROF vs OD, w dożywotnim horyzoncie czasowym (wyniki w nawiasach z RSS)

| Efekty zdrowotne   | PROF vs OD    |               |
|--|---------------|---------------|
|  | PROF          | OD            |
| <b>Perspektywa płatnika publicznego i wspólna</b>                      |               |               |
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)                         | 21,61         | 20,83         |
| bez RSS (z RSS)  |               |               |
| Całkowity koszt różniący [PLN]   | 13 475 680,00 | 13 753 063,99 |
| Koszt leku w tym:  | 13 305 513,75 | 13 544 695,64 |
| • Profilaktyka   | 7 586 740,61  | 5 110 692,41  |
| • Leczenie na żądanie  | 5 365 911,60  | 7 866 642,96  |
| • Czynniki podawany przy zabiegach                                     | 352 861,53    | 567 360,27    |
| Koszt monitorowania chorych  | 61 869,75     | 50 432,22     |
| Koszt leczenia stawów docelowych (PLN), z wyłączeniem kosztów czynnika | 11 190,17     | 18 336,76     |
| Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie                  | 97 106,33     | 139 599,38    |

Tabela 50. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania terapii PROF vs OD w dożywotnim horyzoncie czasowym (wyniki w nawiasach z RSS)

| Parametr  | PROF vs OD  |    |
|---|-------------|----|
|   | PROF        | OD |
| <b>Perspektywa płatnika publicznego i wspólna</b>                 |             |    |
| Różnica wyników zdrowotnych                                       | QALY: 0,78  |    |
| bez RSS (z RSS)   |             |    |
| Różnica kosztów całkowitych [PLN]                                 | -277 383,99 |    |
| Różnica w koszcie leków   | -239 181,89 |    |
| Różnica w koszcie diagnostyki i monitorowania chorych             | 11 437,54   |    |
| Różnica w koszcie leczenia stawów docelowych                      | -7 146,59   |    |
| Różnica w koszcie hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie | -42 493,05  |    |

|                        |                   |
|------------------------|-------------------|
| <b>ICUR [PLN/QALY]</b> | <b>Dominujący</b> |
|------------------------|-------------------|

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że rFIX stosowany w ramach profilaktyki (program lekowy) jest strategią tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu ze stosowaniem rFIX w ramach leczenia na żądanie a więc wnioskowana technologia w wariacie z perspektywy płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS jest strategią dominującą.

### **Porównanie stosowania rFIX ze stosowaniem pdFIX w ramach profilaktyki pacjentów do 18 r.ż.**

**Tabela 51. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla porównania terapii rFIX i pdFIX (wyniki w nawiasach z RSS)**

| Efekty zdrowotne   | rFIX vs pdFIX |              |
|--|---------------|--------------|
|  | rFIX          | pdFIX        |
| <b>Perspektywa płatnika publicznego i wspólna</b>                      |               |              |
| <b>Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</b>                  | 13,33         | 13,33        |
| bez RSS (z RSS)  |               |              |
| <b>Całkowity koszt PLN]</b>  | 5 674 257,37  | 3 141 015,67 |
| Koszt leku   | 5 605 789,40  | 3 072 547,70 |
| Koszt monitorowania chorych  | 50 432,22     | 50 432,22    |
| Koszt leczenia stawów docelowych (PLN), z wyłączeniem kosztów czynnika | 6,23          | 6,23         |
| Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie                  | 18 029,52     | 18 029,52    |

Dodatkowo w ramach analizy kosztów – użyteczności przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (CUR) dla porównania terapii z zastosowaniem rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) z osoczo pochodnym czynnikiem krzepnięcia (pdFIX) stosowanego u pacjentów do 18 r.ż. Obliczenia wykonano ze względu na konieczność spełnienia minimalnych wymagań (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości rFIX nad pdFIX) - tj. z uwagi na zaistnienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

**Tabela 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania terapii rFIX vs pdFIX w 18 letnim horyzoncie czasowym (wyniki w nawiasach z RSS)**

| Parametr  | rFIX vs pdFIX |            |
|---|---------------|------------|
|   | rFIX          | pdFIX      |
| <b>Perspektywa płatnika publicznego i wspólna</b> |               |            |
| Różnica wyników zdrowotnych                       | QALY: 13,33   |            |
| bez RSS (z RSS)                                   |               |            |
| <b>Różnica kosztów całkowitych [PLN]</b>          | 2 533 241,70  |            |
| <b>CUR</b>  | 425 705,38    | 235 651,50 |

Przyjęto również alternatywny wskaźnik użyteczności na podstawie badania *Noone 2013 (wariant dodatkowy)*. W przypadku stosowania rFIX średni koszt uzyskania 1 QALY wyniesie: (bez RSS) 477 778,85 zł (z RSS), natomiast w przypadku stosowania pdFIX 264 477,05 zł.

**Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania terapii rFIX vs pdFIX w 18 letnim horyzoncie czasowym (wyniki w nawiasach z RSS)**

| Parametr  | rFIX vs pdFIX |            |
|---|---------------|------------|
|   | rFIX          | pdFIX      |
| <b>Perspektywa płatnika publicznego i wspólna</b> |               |            |
| Różnica wyników zdrowotnych                       | QALY: 11,88   |            |
| bez RSS (z RSS)                                   |               |            |
| <b>Różnica kosztów całkowitych [PLN]</b>          | 2 533 241,70  |            |
| <b>CUR</b>  | 477 778,85    | 264 477,05 |



**Analiza minimalizacji-kosztów****Tabela 54. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii rFIX vs pdFIX w 18-letnim horyzoncie czasowym (wyniki w nawiasach z RSS)**

| Parametr   | Profilaktyka rFIX vs profilaktyka pdFIX |              |
|--|---|--------------|
| Różnica wyników zdrowotnych                      | -                                       |              |
|  | bez RSS (z RSS)                         |              |
| Kosz czynników krzepnięcia w terapii (do 18 r.ż) |   | 3 072 547,70 |
| Różnica kosztów całkowitych                      |   |              |

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 18 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania rFIX a kosztem stosowania pdFIX w ramach profilaktyki w populacji dzieci do 18 r.ż, perspektywy wspólnej wyniesie:

- bez RSS
- z RSS:

**4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy****Tabela 55. Cena progowa preparatu rFIX bez RSS oraz z RSS**

| BeneFIX   | vs OD  |  | vs pdFIX   |  |
|---|--|--|--|--|
|   | bez RSS (PLN)  | z RSS (PLN)  | bez RSS (PLN)  | z RSS (PLN)  |
| Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ*  | CZN dla j.m.: 2,57<br>BeneFIX 250: 642,13<br>BeneFIX 500: 1 284,26<br>BeneFIX 1000: 2 568,53<br>BeneFIX 2000: 5 137,06<br>BeneFIX 3000: 7 705,58 | CZN dla j.m.: 2,83<br>BeneFIX 250: 708,27<br>BeneFIX 500: 1 416,54<br>BeneFIX 1000: 2 833,08<br>BeneFIX 2000: 5 666,16<br>BeneFIX 3000: 8 499,23 | -  | -  |
| Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ** |  |  | CZN dla j.m.: 1,37<br>BeneFIX 250: 342,56<br>BeneFIX 500: 685,13<br>BeneFIX 1000: 1 370,26<br>BeneFIX 2000: 2 740,51<br>BeneFIX 3000: 4 110,77 | CZN dla j.m.: 1,63<br>BeneFIX 250: 408,70<br>BeneFIX 500: 817,40<br>BeneFIX 1000: 1 634,81<br>BeneFIX 2000: 3 269,61<br>BeneFIX 3000: 4 904,42 |
| Cena zbytu netto wyznaczona zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych***  |  |  | CZN dla j.m.: 1,37<br>BeneFIX 250: 342,56<br>BeneFIX 500: 685,13<br>BeneFIX 1000: 1 370,26<br>BeneFIX 2000: 2 740,51<br>BeneFIX 3000: 4 110,77 | CZN dla j.m.: 1,63<br>BeneFIX 250: 408,70<br>BeneFIX 500: 817,40<br>BeneFIX 1000: 1 634,81<br>BeneFIX 2000: 3 269,61<br>BeneFIX 3000: 4 904,42 |

Cena zbytu netto produktu leczniczego BeneFIX zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi: (250 j.m. 5909990057184); (500 j.m., EAN 5909990057191); (1000 j.m., EAN 5909990057207); (2000 j.m., EAN 5909990057221); (3000 j.m., EAN 5909991016654)

\* Cena zbytu netto rFIX, przy której ICUR = 111 381 PLN

\*\* Cena zbytu netto rFIX przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla pdFIX

\*\*\* Cena zbytu netto rFIX, przy której różnica kosztów rFIX – pdFIX = 0 PLN

Wnioskodawca skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania PROF vs OD. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii PROF vs OD i progę opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego rFIX jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania rFIX vs pdFIX – argumentując to brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad alternatywnymi technologiami medycznymi – tj. między rFIX a pdFIX.

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii rFIX vs pdFIX cena progowa zbytu netto produktu leczniczego rFIX przy, której CUR dla rFIX nie jest wyższy od CUR dla pdFIX jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania terapii rFIX vs pdFIX – argumentując to brakiem różnic w profilu skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji.



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego rFIX liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Ze względu na to, iż uwzględniono taki sam efekt zdrowotny w ramieniu profilaktyki z zastosowaniem rFIX oraz profilaktyki z zastosowaniem pdFIX (uwzględniono jakość życia odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia w ramieniu profilaktyki), ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów oraz w oparciu o wartości CUR dla porównania rFIX vs pdFIX są takie same.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Analiza kosztów-użyteczności

**Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania: PROF vs OD – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności (wyniki bez RSS)**

| Parametr   | Wartość min-max | Inkrementalne QALY | Inkrementalne koszty [PLN] | ICUR [PLN/QALY] |
|--|-----------------|--------------------|----------------------------|-----------------|
| Wartość z analizy podstawowej                    | nd              | 0,78               | - 277 383,99               | Dominujący      |
| Dawkowanie profilaktyka rFIX (j.m./kg m.c.)      | max. 60 j.m.    | 0,78               | 960 640,11                 | 1 225 124,53    |
| Leczenie na żądanie: wymagany poziom czynnika IX | min. 30 %       | 0,78               | 778 013,22                 | 992 216,61      |
| Wartość odzysku (czynnik rFIX)                   | max. 1,40       | 0,78               | 886 286,05                 | 1 130 299,24    |

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ i wspólnej) – dawkowanie rFIX w profilaktyce (maksymalnie 60 j.m.), leczenie na żądanie (wymagany poziom czynnika IX min 30 %) oraz wartość odzysku czynnika rFIX (maksymalnie 1,40) w wariacie bez RSS prowadziły do zmian wniosków z analizy podstawowej: terapia rFIX stosowana w ramach profilaktyki w porównaniu do terapii rFIX stosowanej w ramach leczenia na żądanie z terapii dominującej staje się terapią nieefektywną kosztowo (ICUR>3xPKB per capita).

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wnioskowanie nie ulega zmianie, a ponadto wyniki modelu w wersji z RSS są odporne na niepewność związaną z przyjęciem wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej.

##### Analiza minimalizacji-kosztów

**Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii rFIX vs pdFIX, w 26 - letnim horyzoncie czasowym (wynik w nawiasach z RSS)**

| Parametr  | Wartość min-max | Koszt rFIX   | Koszt pdFIX  | Różnica kosztów [PLN] |
|---|-----------------|--------------|--------------|-----------------------|
| Wartość z analizy podstawowej   | nd              | 5 605 789,40 | 3 072 547,70 | 2 533 241,70          |
| Częstość dawkowania w profilaktyce rFIX (liczba dawek w ciągu tygodnia) | min. 1          | 3 050 443,19 | 3 072 547,70 | - 22 104,50           |

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że testowanie założenia: podanie rFIX w profilaktyce (1 raz w tygodniu) prowadzi do zmiany wniosków z analizy podstawowej: terapia rFIX w porównaniu do terapii pdFIX, staje się terapią tańszą. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dla testowanych scenariuszy modelu ekonomicznego wskazują na stabilność przyjętych założeń.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych testowano alternatywną wycenę endoprotezoplastyki wynoszącą 9 250,08 zł (średnia wartość hospitalizacji dla JGP H01 ENDOPROTEZOPLASTYKA PIERWOTNA ŁOKCIA, BARKU, NADGARSTKA, STAWU SKOKOWO-GOLENIOWEGO, CZĘŚCIOWA KOLANA).

W przypadku testowanego parametru wnioskowanie nie ulega zmianie, zarówno w wariancie z RSS i bez RSS. Wykazano jedynie nieznaczną różnicę w wynikach pomiędzy oszacowaniem wnioskodawcy a alternatywną metodą wyceny zabiegów chirurgicznych.

Dodatkowo w ramach obliczeń własnych testowano alternatywny koszt refundacji za j.m. komparatora pdFIX. Obliczenia własne dotyczące kosztu refundacji komparatora (pdFIX) wykonano na podstawie danych DGL za okres od stycznia do lipca 2014 r. uwzględniając średni rzeczywisty koszt refundacji za j.m. komparatora pdFIX: **0,81 zł za j.m.**

**Tabela 58. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii rFIX vs pdFIX w 18-letnim horyzoncie czasowym** (wynik w nawiasach z RSS)

| Parametr   | Profilaktyka rFIX vs profilaktyka pdFIX |              |
|--|---|--------------|
| Różnica wyników zdrowotnych                      | -                                       |              |
| bez RSS (z RSS)                                  |   |              |
| Kosz czynników krzepnięcia w terapii (do 18 r.ż) |   | 1 494 674,38 |
| Różnica kosztów całkowitych                      |   |              |

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 18 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania rFIX a kosztem stosowania pdFIX w ramach profilaktyki w populacji dzieci do 18 r.ż j, perspektywy wspólnej wyniesie: [redacted] zł (bez RSS) i [redacted] (z RSS).

**Tabela 59. Cena progowa preparatu rFIX bez RSS oraz z RSS**

| BeneFIX   | vs pdFIX  |  |
|---|---|--|
|   | bez RSS (PLN)   | z RSS (PLN)  |
| Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ** | CZN dla j.m.: <b>0,67</b><br>Benefix 250: <b>166,64</b><br>Benefix 500: <b>333,29</b><br>Benefix 1000: <b>666,58</b><br>Benefix 2000: <b>1 333,15</b><br>Benefix 3000: <b>1999,73</b> | CZN dla j.m.: <b>0,93</b><br>Benefix 250: <b>232,78</b><br>Benefix 500: <b>465,56</b><br>Benefix 1000: <b>931,13</b><br>Benefix 2000: <b>1 862,25</b><br>Benefix 3000: <b>2 793,38</b> |
| Cena zbytu netto wyznaczona zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych***  | CZN dla j.m.: <b>0,67</b><br>Benefix 250: <b>166,64</b><br>Benefix 500: <b>333,29</b><br>Benefix 1000: <b>666,58</b><br>Benefix 2000: <b>1 333,15</b><br>Benefix 3000: <b>1999,73</b> | CZN dla j.m.: <b>0,93</b><br>Benefix 250: <b>232,78</b><br>Benefix 500: <b>465,56</b><br>Benefix 1000: <b>931,13</b><br>Benefix 2000: <b>1 862,25</b><br>Benefix 3000: <b>2 793,38</b> |

Cena zbytu netto produktu leczniczego BeneFIX zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi: [redacted] (250 j.m. 5909990057184); [redacted] (500 j.m., EAN 5909990057191); [redacted] (1000 j.m., EAN 5909990057207); [redacted] (2000 j.m., EAN 5909990057221); [redacted] (3000 j.m., EAN 5909991016654)

\*\* Cena zbytu netto rFIX przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla pdFIX

\*\*\* Cena zbytu netto rFIX, przy której różnica kosztów rFIX – pdFIX = 0 PLN

Ponadto w związku ze zmianą wysokości PKB per capita (39859 PLN), a w konsekwencji zmianą wysokości progu opłacalności (nowy próg dla ICER = 3xPKB per capita = 119 577 PLN) w ramach obliczeń własnych testowano cenę progową Benefix w oiparcu o nowy próg opłacalności wynoszący 119 577 PLN. Obliczenia własne dotyczące alternatywnej ceny progowej wykonano na podstawie Obwieszczenia Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012, zgodnie z informacją ze strony (<http://www.monitorpolski.gov.pl/MP/2014/1043/>) – dostęp w dniu 06.11.2014.

W przypadku testowanego parametru wnioskowanie nie ulega zmianie, zarówno w wariancie z RSS i bez RSS. Wykazano jedynie nieznaczną różnicę w wysokości ceny progowej Benefix pomiędzy oszacowaniem wnioskodawcy a nowym progiem opłacalności.

**Tabela 60. Cena progowa preparatu rFIX bez RSS oraz z RSS z uwzględnieniem nowego progu opłacalności**

| BeneFIX  | vs OD  |  |
|--|--|--|
|  | bez RSS (PLN)  | z RSS (PLN)  |
| Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ* | CZN dla j.m.: <b>2,57</b><br>Benefix 250: <b>642,43</b><br>Benefix 500: <b>1 284,87</b><br>Benefix 1000: <b>2 569,74</b><br>Benefix 2000: <b>5 139,47</b><br>Benefix 3000: <b>7 709,21</b> | CZN dla j.m.: <b>2,83</b><br>Benefix 250: <b>708,57</b><br>Benefix 500: <b>1 417,14</b><br>Benefix 1000: <b>2 834,29</b><br>Benefix 2000: <b>5 668,57</b><br>Benefix 3000: <b>8 502,86</b> |

Cena zbytu netto produktu leczniczego BeneFIX zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi: [ ] (250 j.m. 5909990057184); [ ] (500 j.m., EAN 5909990057191); [ ] (1000 j.m., EAN 5909990057207); [ ] (2000 j.m., EAN 5909990057221); [ ] (3000 j.m., EAN 5909991016654)

\* Cena zbytu netto rFIX, przy której ICUR = 119 577 PLN

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności oraz analizę minimalizacji kosztów.

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii: rekombinowanym czynnikiem IX (rFIX) stosowanym w ramach profilaktyki do 26 r.ż. z rekombinowanym czynnikiem IX (rFIX) stosowanym w ramach profilaktyki do 18 r.ż. i stosowanym w leczeniu na żądanie od 18 do 26 r.ż. wśród pacjentów z hemofilią B.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że rFIX stosowany w ramach profilaktyki (program lekowy) jest strategią tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu ze stosowaniem rFIX w ramach leczenia na żądanie, a więc wnioskowana technologia w wariancie z perspektywy płatnika publicznego oraz w wariancie z RSS jest strategią dominującą.

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ i wspólnej) – dawkowanie rFIX w profilaktyce, leczenie na żądanie oraz wartość odzysku czynnika rFIX prowadziły do zmian wniosków z analizy podstawowej: terapia rFIX stosowana w ramach profilaktyki w porównaniu do terapii rFIX stosowanej w ramach leczenia na żądanie z terapii dominującej staje się terapią nieefektywną kosztowo (ICUR>3xPKB per capita). W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wnioskowanie nie ulega zmianie, a ponadto wyniki modelu w wersji z RSS są odporne na niepewność związaną z przyjęciem wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 18 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania rFIX a kosztem stosowania pdFIX w ramach profilaktyki w populacji dzieci do 18 r.ż., perspektywy wspólnej wyniesie: [ ] zł (bez RSS) i [ ] (z RSS). Aktualizując obliczenia o alternatywny koszt komparatora pdFIX różnica kosztów w analizie minimalizacji kosztów wzrośnie do wartości odpowiednio [ ] zł (bez RSS) i [ ] (z RSS).

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że testowanie założenia: podanie rFIX w profilaktyce (1 raz w tygodniu) prowadzi do zmiany wniosków z analizy podstawowej: terapia rFIX w porównaniu do terapii pdFIX, z terapii droższej staje się terapią tańszą. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dla testowanych scenariuszy modelu ekonomicznego wskazują na stabilność przyjętych założeń.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX - rFIX (lek BeneFIX) życia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” w następujących wskazaniach:

- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczopochodne,

- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u chorych nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi – obecnie rFIX jest refundowany w tej grupie chorych wyłącznie do 18 r. ż
- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce wtórnej.

### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na hemofilię B w wieku do 26 lat. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: rejestru chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii, rejestru prowadzonego przez Instytut Matki i Dziecka w ramach programu zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B, danych Narodowego Centrum Krwi dotyczących liczby pacjentów chorych na hemofilię uczestniczących w Narodowym Programie Leczenia Hemofilii na lata 2006 – 2011 oraz Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012 – 2018.

Wartość minimalną populacji docelowej stanowi prognozowana liczba pacjentów dla lat 2015-2017, oszacowana na podstawie danych udostępnionych przez Narodowe Centrum Krwi. Wariant maksymalny oszacowano w oparciu o liczbę osób chorych na hemofilię B, znajdującą się w rejestrze Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, natomiast do oszacowania populacji w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wykorzystano dane z Instytutu Matki i Dziecka (dla grupy wiekowej 0-18 lat) oraz średnią wartość wariantu minimalnego i maksymalnego (dla grupy wiekowej 18-26 lat).

W tabeli poniżej przedstawiono etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej wraz z informacją dotyczącą głównych założeń i źródeł danych, na podstawie których wnioskodawca dokonał oszacowania.

Tabela 61. Kalkulacja liczebności populacji docelowej w Polsce na podstawie danych przedstawionych przez Wnioskodawcę.

| Źródło danych                          | Prognozowana Liczba chorych* |      |      |
|--|------------------------------|------|------|
|  | 2015                         | 2016 | 2017 |
| <b>Grupa wiekowa 0-18 lat</b>          |                              |      |      |
| Narodowe Centrum Krwi                  | 49                           | 48   | 48   |
| Instytut Matki i Dziecka               | 57                           | 56   | 55   |
| Instytut Hematologii i Transfuzjologii | 59                           | 58   | 58   |
| <b>Grupa wiekowa 18 - 26 lat</b>       |                              |      |      |
| Narodowe Centrum Krwi                  | 33                           | 31   | 30   |
| Zdziarska 2011**                       | 48                           | 46   | 43   |

\* Dla przedstawienia prognozowanej liczby chorych w grupach wiekowych 0-18 i 18-26 lat posłużono się tempem zmian liczby chorych na hemofilię B w tej w/w grupach wiekowych w latach 2014 – 2017 na podstawie danych Narodowego Centrum Krwi (str. 18 w BIA Wnioskodawcy).

\*\* Według publikacji Zdziarska 2011, w grupie chorych w wieku od 18 r.ż. do ukończenia 26 lat zawiera się 15,93% wszystkich chorych na hemofilię. Mnożąc ten wskaźnik przez łączną liczbę chorych znajdujących się w rejestrze prowadzonym przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii otrzymano liczbę chorych w danej grupie wiekowej w 2013 roku.

### Uwagi AOTM:

1. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ (stan na 17.10.2014), w 2013 roku do leczenia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” zostało włączonych 57 pacjentów w wieku 0-18 lat oraz 62 pacjentów w wieku 15-29 lat, natomiast wg danych NCK, w 2013 roku ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii, rekombinowany czynnik IX krzepnięcia przyjęło 18 pacjentów w wieku 0-18 lat oraz 1 pacjent w wieku 19-26.

Przedstawione dane NFZ są zgodne z oszacowaniem populacji docelowej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym dla grupy wiekowej 0-18 lat. Nie jest możliwe określenie zgodności oszacowania populacji docelowej w wieku 0-26 lat przedstawionej przez Wnioskodawcę z danymi NFZ.

2. Populacja pacjentów w wieku 0-18 lat, u których stosowana jest profilaktyka pierwotna w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, jest również objęta możliwością leczenia na żądanie w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii. Oznacza to, że populacje zakwalifikowane do powyższych programów mogą częściowo się pokrywać.

### Udziały w rynku

Tabela 62. Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowej technologii wnioskowanej i komparatorów w kolejnych latach analizy

| Czynnik krzepnięcia* | Scenariusz istniejący |            |                 |            | Scenariusz nowy |              |                 |              |
|----------------------|-----------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
|                      | Rok I                 |            | Rok II          |            | Rok I           |              | Rok II          |              |
|                      | 0-18 lat (PROF)       | 19-26 (OD) | 0-18 lat (PROF) | 19-26 (OD) | 0-18 lat (PROF) | 19-26 (PROF) | 0-18 lat (PROF) | 19-26 (PROF) |
| pdFIX PROF           | 83,33%                | 0%         | 83,33%          | 0%         | 40%             | 40%          | 20%             | 20%          |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Czynnik krzepnięcia* | Scenariusz istniejący |            |                 |            | Scenariusz nowy |              |                 |              |
|----------------------|-----------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
|                      | Rok I                 |            | Rok II          |            | Rok I           |              | Rok II          |              |
|                      | 0-18 lat (PROF)       | 19-26 (OD) | 0-18 lat (PROF) | 19-26 (OD) | 0-18 lat (PROF) | 19-26 (PROF) | 0-18 lat (PROF) | 19-26 (PROF) |
| rFIX PROF            | 16,67%                | 0%         | 16,67%          | 0%         | 60%             | 60%          | 80%             | 80%          |
| pdFIX OD             | 0%**                  | 83,33%     | 0%**            | 83,33%     | 0%**            | 0%**         | 0%**            | 0%**         |
| rdFIX OD             | 0%**                  | 16,67%     | 0%**            | 16,67%     | 0%**            | 0%**         | 0%**            | 0%**         |

\*pdFIX - osoczo pochodny czynnik IX krzepnięcia, rFIX - rekombinowany czynnika IX krzepnięcia, PROF - koncentrat czynnika IX krzepnięcia stosowany w profilaktyce, OD - koncentrat czynnika IX krzepnięcia stosowany w leczeniu na żądanie.

\*\* chorzy leczeni profilaktycznie w programie lekowym są też objęci leczeniem na żądanie, jednak są to ci sami chorzy, w związku z czym przedstawiono w ramach OD zerowy udział tych chorych, aby nie liczyć ich dwukrotnie.

### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia i MZ) i pacjenta oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

### Horyzont czasowy

Dwuletni horyzont czasowy (od marca 2015 do lutego 2017).

### Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym.

**Scenariusz istniejący** obrazuje sytuację obecną, w której lek BeneFIX jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w profilaktyce pierwotnej u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi oraz w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię w leczeniu na żądanie.

W scenariuszu tym stosowane są u chorych z hemofilią B do 18 roku życia:

- osoczo pochodny czynnik IX krzepnięcia - w profilaktyce pierwotnej i wtórnej
- rekombinowany czynnik IX krzepnięcia - w profilaktyce pierwotnej u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi.

U osób powyżej wieku 18 lat, którzy nie ukończyli 26 roku życia te same preparaty stosuje się wyłącznie w leczeniu na żądanie (w momencie wystąpienia aktywnego krwawienia) w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię.

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu zakresu refundacji preparatu BeneFIX w ramach wnioskowanego programu lekowego tj.:

- u dzieci chorych z hemofilią B w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki IX krzepnięcia osoczo pochodne,
- u dzieci w profilaktyce wtórnej krwawień,
- u dorosłych w wieku do 26 r.ż. w profilaktyce pierwotnej i wtórnej.

Wnioskodawca założył, że lek BeneFIX będzie również finansowany w leczeniu na żądanie, analogicznie do sytuacji obecnej, w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię.

W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej: 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante.

### Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leku (stosowanego w profilaktyce, podawanego w leczeniu na żądanie, podawanego przy zabiegach chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych);
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem stawów docelowych;
- koszty hospitalizacji związanej z leczeniem na żądanie.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich tj. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych..

W tabeli poniżej wskazano uwzględnione w analizie ceny rekombinowanego i osoczo pochodnego czynnika krzepnięcia IX

Tabela 63. Ceny substancji uwzględnione w analizie



| Substancja                 | Cena zbytu netto<br>j.m. (PLN) | Urzędowa cena<br>zbytu j.m. (PLN) | Cena hurtowa<br>j.m.<br>(PLN) | Koszt płatnika<br>publicznego j.m.<br>(PLN) |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---|
| rFIX z uwzględnieniem RSS  |                                |                                   |                               |   |
| rFIX bez uwzględnienia RSS |                                |                                   |                               |   |
| pdFIX                      | 1,47                           | 1,59                              | 1,67                          | 1,67  |

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 64. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr  | Wynik oceny<br>(TAK/NIE/?<br>/nie dotyczy) | Komentarz oceniającego   |
|---|--|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?  | TAK  | Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na hemofilię B w wieku do 26 lat. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, Instytutu Matki i Dziecka oraz Narodowego Centrum Krwii.<br>Przedstawione dane NFZ są zgodne z oszacowaniem populacji docelowej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym dla grupy wiekowej 0-18 lat. Nie jest możliwe określenie zgodności oszacowania populacji docelowej w wieku 0-26 lat przedstawionej przez Wnioskodawcę z danymi NFZ.   |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?   | TAK  | Dwuletni horyzont czasowy (od marca 2015 do lutego 2017)   |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | TAK  | Założenia zawarte w analizie są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.  |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?  | TAK  | Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku zostały określone na podstawie danych udostępnionych przez Instytut Matki i Dziecka.  |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?  | TAK  | Wnioskodawca założył przejęcie przez BeneFIX większości udziałów w rynku koncentratów czynnika IX krzepnięcia (tabela 62).   |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?   | NIE  | W scenariuszu istniejącym, w latach 2015 (marzec - grudzień), 2016 oraz 2017 (styczeń - luty), koszt refundacji leku BeneFIX stosowanego w leczeniu na żądanie w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii oraz w profilaktyce pierwotnej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wynosi odpowiednio [redacted]<br>Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ za 2013 r. koszt refundacji koncentratu rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia wynosi 926 154 zł, należy jednak zaznaczyć, że dane NFZ nie uwzględniają refundacji preparatu BeneFIX |



| Parametr   | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego   |
|--|--------------------------------------|--|
|  |                                      | stosowanego w leczeniu na żądanie w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii. W celu umożliwienia porównania kosztu refundacji preparatu rFIX stosowanego w profilaktyce pierwotnej uwzględnionego w BIA Wnioskodawcy oraz przedstawionego przez NFZ, w modelu Wnioskodawcy wyzerowano koszty zastosowania preparatów rFIX w leczeniu na żądanie. Uzyskane w ten sposób wyniki dla scenariusza istniejącego, dla lat 2015 (marzec - grudzień), 2016 oraz 2017 (styczeń - luty), wynoszą w wariantach najbardziej prawdopodobnym odpowiednio: [redacted] Wskazuje to na przeszacowanie prognozowanej wartości refundacji preparatu BeneFIX w scenariuszu aktualnym w stosunku do rzeczywistej wartości refundacji wskazanej przez NFZ. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?             | TAK                                  | Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.  |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji? | TAK                                  | W niniejszej analizie przyjęto zachowanie aktualnej grupy limitowej dla produktu BeneFIX (1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante)  |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?  | TAK                                  | Nie pominięto.   |
| Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?      | NIE DOTYCZY                          | Nie dotyczy.   |
| Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?      | NIE                                  | Brak.  |
| Czy stwierdzono błędy w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?                          | NIE                                  | Brak.  |

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

| Populacja   | Roczna liczba pacjentów |   |      |      |
|---|-------------------------|---|------|------|
|   |                         | Średnia roczna wielkość populacji (bez względu na wiek) |      |      |
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek* | Rok prognozy            | 2015  | 2016 | 2017 |
|   | Wariant minimalny       | 208   | 204  | 200  |
|   | Wariant prawdopodobny   | 287   | 281  | 275  |
|   | Wariant maksymalny      | 365   | 357  | 351  |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku            |                         | Średnia roczna wielkość populacji (wiek 0-26)           |      |      |
|   | Rok prognozy            | 2015  | 2016 | 2017 |

| Populacja  | Roczna liczba pacjentów  |                          |             |             |
|--|--|--------------------------|-------------|-------------|
|  |  | <b>Wariant minimalny</b> | 82          | 80          |
|  | <b>Wariant prawdopodobny</b>                                   | 97                       | 94          | 91          |
|  | <b>Wariant maksymalny</b>                                      | 108                      | 104         | 101         |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana   | 10 pacjentów w wieku 0-18 leczonych w ramach programu lekowego |                          |             |             |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) |  |                          |             |             |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)       | <b>Średnia roczna wielkość populacji (wiek 0-26)</b>           |                          |             |             |
|  | <b>Rok prognozy</b>  | <b>2015</b>              | <b>2016</b> | <b>2017</b> |
|  | <b>Wariant minimalny</b>                                       | 49                       | 74          | 77          |
|  | <b>Wariant prawdopodobny</b>                                   | 65                       | 97          | 101         |
|  | <b>Wariant maksymalny</b>                                      | 58                       | 88          | 91          |

\* Średnia wielkość populacji pacjentów z hemofilią B łącznie (bez względu na wiek)

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, zakładającego pozostanie przy obecnym zakresie refundacji leku BeneFIX w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w profilaktyce pierwotnej u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi.

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [zł]

| Kategoria kosztów                           | Scenariusz istniejący       |            |                        |
|---|-----------------------------|------------|------------------------|
|   | 2015<br>(marzec - grudzień) | 2016       | 2017<br>(styczeń-luty) |
| <b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b> |                             |            |                        |
| Koszt rFIX (BeneFIX)                        |                             |            |                        |
| Koszt pdFIX                                 | 29 816 040                  | 34 334 661 | 3 892 432              |
| Koszt monitorowania                         | 196 418                     | 231 699    | 38 039                 |
| Koszt hospitalizacji                        | 752 322                     | 855 652    | 135 804                |
| Koszty związane z zabiegiem                 | 42 163                      | 47 772     | 7 554                  |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX             |                             |            |                        |
| Łączny koszt całkowity                      |                             |            |                        |
| <b>Scenariusz minimalny</b>                 |                             |            |                        |
| Koszt rFIX (BeneFIX)                        |                             |            |                        |
| Koszt pdFIX                                 | 24 918 684                  | 28 712 216 | 3 291 549              |
| Koszt monitorowania                         | 170 229                     | 200 806    | 32 967                 |
| Koszt hospitalizacji                        | 616 982                     | 701 876    | 111 420                |
| Koszty związane z zabiegiem                 | 34 377                      | 38 951     | 6 159                  |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX             |                             |            |                        |
| Łączny koszt całkowity                      |                             |            |                        |
| <b>Scenariusz maksymalny</b>                |                             |            |                        |
| Koszt rFIX (BeneFIX)                        |                             |            |                        |
| Koszt pdFIX                                 | 33 724 616                  | 38 790 722 | 4 301 826              |
| Koszt monitorowania                         | 206 239                     | 243 284    | 39 940                 |
| Koszt hospitalizacji                        | 881 811                     | 1 002 525  | 159 054                |
| Koszty związane z zabiegiem                 | 49 946                      | 56 590     | 8 949                  |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX             |                             |            |                        |
| Łączny koszt całkowity                      |                             |            |                        |

W scenariuszu istniejącym analizie wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem preparatu BeneFIX zgodnie z dotychczasowym zapisem programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w rozważanej populacji docelowej wyniosą:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [ ] w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] w 2016 roku oraz [ ] w 2017 roku (styczeń - luty);

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

- w scenariuszu minimalnym: [ ] w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] w 2016 roku oraz [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu maksymalnym: [ ] w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] w 2016 roku oraz [ ] w 2017 roku (styczeń - luty).

Poniższe zestawienie tabelaryczne przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza nowego, zakładającego objęcie refundacją preparatu BeneFIX w profilaktyce pierwotnej i wtórnej u pacjentów do 26 r.ż w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B”.

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy bez RSS (z RSS) [zł]

| Kategoria kosztów                           | Scenariusz nowy             |           |                        |
|---|-----------------------------|-----------|------------------------|
|   | 2015<br>(marzec - grudzień) | 2016      | 2017<br>(styczeń-luty) |
| <b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b> |                             |           |                        |
| Koszt rFIX (BeneFIX)                        | [ ]                         | [ ]       | [ ]                    |
| Koszt pdFIX                                 | 13 053 163                  | 8 781 921 | 1 210 593              |
| Koszt monitorowania                         | 337 750                     | 391 827   | 63 359                 |
| Koszt hospitalizacji                        | 120 746                     | 140 078   | 22 651                 |
| Koszty związane z zabiegiem                 | 57,38                       | 66,39     | 10,71                  |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX             | [ ]                         | [ ]       | [ ]                    |
| Łączny koszt całkowity                      | [ ]                         | [ ]       | [ ]                    |
| <b>Scenariusz minimalny</b>                 |                             |           |                        |
| Koszt rFIX (BeneFIX)                        | [ ]                         | [ ]       | [ ]                    |
| Koszt pdFIX                                 | 10 934 871                  | 7 361 258 | 1 015 331              |
| Koszt monitorowania                         | 285 458                     | 331 360   | 53 611                 |
| Koszt hospitalizacji                        | 102 051                     | 118 461   | 19 166                 |
| Koszty związane z zabiegiem                 | 48,31                       | 55,93     | 9,03                   |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX             | [ ]                         | [ ]       | [ ]                    |
| Łączny koszt całkowity                      | [ ]                         | [ ]       | [ ]                    |
| <b>Scenariusz maksymalny</b>                |                             |           |                        |
| Koszt rFIX (BeneFIX)                        | [ ]                         | [ ]       | [ ]                    |
| Koszt pdFIX                                 | 14 696 840                  | 9 875 995 | 1 359 898              |
| Koszt monitorowania                         | 373 674                     | 432 986   | 69 938                 |
| Koszt hospitalizacji                        | 133 588                     | 154 793   | 25 003                 |
| Koszty związane z zabiegiem                 | 63,98                       | 73,94     | 11,91                  |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX             | [ ]                         | [ ]       | [ ]                    |
| Łączny koszt całkowity                      | [ ]                         | [ ]       | [ ]                    |

W scenariuszu nowym, prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku BeneFIX w rozważanej populacji docelowej wynoszą:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym bez RSS (z RSS): [ ] [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu minimalnym bez RSS (z RSS): [ ] [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS (z RSS): [ ] [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty).

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS) [zł]

| Kategoria kosztów                           | Koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne |      |                        |
|---|---|------|------------------------|
|   | 2015<br>(marzec - grudzień)             | 2016 | 2017<br>(styczeń-luty) |
| <b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b> |   |      |                        |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

|                                 |              |              |             |
|---------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Koszt rFIX (BeneFIX)            |              |              |             |
| Koszt pdFIX                     | - 16 762 877 | - 25 552 741 | - 2 681 839 |
| Koszt monitorowania             | 141 332      | 160 128      | 25 321      |
| Koszt hospitalizacji            | - 631 577    | - 715 574    | - 113 153   |
| Koszty związane z zabiegiem     | - 42 105     | - 47 705     | - 7 544     |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX |              |              |             |
| Łączny koszt całkowity          |              |              |             |
| <b>Scenariusz minimalny</b>     |              |              |             |
| Koszt rFIX (BeneFIX)            |              |              |             |
| Koszt pdFIX                     | -13 983 813  | - 21 350 958 | - 2 276 218 |
| Koszt monitorowania             | 115 229      | 130 554      | 20 644      |
| Koszt hospitalizacji            | - 514 931    | - 583 414    | - 92 254    |
| Koszty związane z zabiegiem     | - 34 329     | - 38 895     | - 6 150     |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX |              |              |             |
| Łączny koszt całkowity          |              |              |             |
| <b>Scenariusz maksymalny</b>    |              |              |             |
| Koszt rFIX (BeneFIX)            |              |              |             |
| Koszt pdFIX                     | - 19 027 776 | - 28 914 726 | - 2 941 928 |
| Koszt monitorowania             | 167 434      | 189 702      | 29 997      |
| Koszt hospitalizacji            | - 748 222    | - 847 733    | - 134 051   |
| Koszty związane z zabiegiem     | - 49 882     | - 56 516     | - 8 937     |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX |              |              |             |
| Łączny koszt całkowity          |              |              |             |

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu BeneFIX w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B” w profilaktyce pierwotnej wtórnej u pacjentów z hemofilią B do 26 r.ż, w porównaniu do prognozowanego scenariusza istniejącego, wiązać się będzie ze **wzrostem wydatków** płatnika publicznego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym bez RSS (z RSS): [redacted] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [redacted] mln zł w 2016 roku oraz [redacted] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu minimalnym bez RSS (z RSS): [redacted] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [redacted] mln zł w 2016 roku oraz [redacted] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS (z RSS): [redacted] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [redacted] mln zł w 2016 roku oraz [redacted] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty).

Wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z refundacją preparatu BeneFIX związany jest przede wszystkim z przewidywanym zwiększeniem udziału w rynku wnioskowanego preparatu, stosowanego obecnie w profilaktyce pierwotnej u nowozdiagnozowanych pacjentów z hemofilią B w wieku 0 - 18 lat.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra właściwego ds. Zdrowia, koszty związane z refundacją preparatu BeneFIX stosowanego w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej u pacjentów z hemofilią B w wieku 0-26, wzrosną łącznie w okresie od marca 2015 do lutego 2017 o ok. [redacted] mln zł dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego oraz odpowiednio o [redacted] mln zł i [redacted] mln zł dla scenariusza minimalnego i maksymalnego.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Zaktualizowano obliczenia analizy wpływu na budżet, wykorzystując uśrednioną cenę dla preparatów pdFIX obliczoną na podstawie danych komunikatu DGL za okres od stycznia do lipca 2014. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ (okres od początku stycznia 2013 roku do końca stycznia 2014 roku), w BIA przedstawionym przez Wnioskodawcę, stwierdzono, że w Polsce refundowane są dwa produkty stanowiące technologię alternatywną dla preparatu BeneFIX (zawierające osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX): Immunine 1200 j. m., oraz Immunine 600, natomiast koszt/j.m stosowania preparatów pdFIX równy jest cenie hurtowej brutto/j.m z obwieszczenia MZ (1,67 zł, tabela 63).

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

Według najnowszego komunikatu NFZ (okres od stycznia do lipca 2014 roku), publikującego informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych są 4 preparaty zawierające osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX: Immunine 1200 j. m., oraz Immunine 600, oraz preparaty nieuwzględnione w niniejszej analizie: Octanine F 500 i 1000 j.m.

Ponadto, cena hurtowa brutto/j.m preparatów Octanine F oraz Immunine, opublikowana w obwieszczeniu MZ, nie odzwierciedla rzeczywistego kosztu, jaki ponosi płatnik publiczny w związku z finansowaniem osoczopochodnych koncentratów czynnika IX krzepnięcia. Analizując dane z komunikatu DGL za okres styczeń - lipiec 2014 wynika, że rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację preparatów pdFIX, są znacznie niższe niż wskazywałaby na to cena hurtowa brutto zawarta w Obwieszczeniu MZ.

Różnica pomiędzy ceną/j.m, wyznaczoną na podstawie rzeczywistej wartości refundacji a ceną/j.m z obwieszczenia MZ, wynika z istnienia instrumentów dzielenia ryzyka dla wymienionych preparatów.

**Tabela 69. Ceny zrefundowanych preparatów pdFIX na podstawie obwieszczenia MZ oraz komunikatu NFZ (za okres styczeń - lipiec 2014)**

| Nazwa, postać i dawka leku    | Cena hurtowa brutto | Kod EAN       | Liczba opakowań | Wartość refundacji | j.m  | j.m w op. | Koszt ref./j.m | Cena /j.m zgodna z obwieszczeniem MZ |
|-------------------------------|---------------------|---------------|-----------------|--------------------|------|-----------|----------------|--------------------------------------|
| Immunine 1200 IU, 1200 j.m.   | 1998,11             | 5909990645220 | 949,00          | 902 710,68         | 1200 | 1138800   | 0,79           | 1,67                                 |
| Immunine 600 IU, 600 j.m.     | 999,05              | 5909990643110 | 563,00          | 243 988,32         | 600  | 337800    | 0,72           | 1,67                                 |
| Octanine F 500 IU, 500 j.m.   | 1071,63             | 5909990799367 | 557,00          | 231 347,05         | 500  | 278500    | 0,83           | 2,14                                 |
| Octanine F 1000 IU, 1000 j.m. | 2143,26             | 5909990799374 | 1 811,40        | 1 498 047,18       | 1000 | 1811400   | 0,83           | 2,14                                 |

Obliczenia własne w analizie wpływu na budżet przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę. Obliczenia zostały przeprowadzone z uwagi na przyjęcie w analizie wpływu na budżet błędnego założenia o braku instrumentów dzielenia ryzyka dla preparatów pdFIX.

Poniższa tabela zawiera wyniki analizy wpływu na budżet, uwzględniające zmianę ceny/j.m osoczopochodnych koncentratów czynnika IX krzepnięcia, odpowiadającą rzeczywistej wartości refundacji preparatów pdFIX. Uśredniona cena/j.m dla preparatów Octanine F oraz Immunine wynosi **0,81 zł**.

**Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS) [zł]**

| Kategoria kosztów                           | Koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne |              |                        |
|---|---|--------------|------------------------|
|   | 2015<br>(marzec - grudzień)             | 2016         | 2017<br>(styczeń-luty) |
| <b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b> |   |              |                        |
| Koszt rFIX (BeneFIX)                        |   |              |                        |
| Koszt pdFIX                                 | - 8 154 485                             | - 12 430 410 | - 1 304 610            |
| Koszt monitorowania                         | 141 332                                 | 160 128      | 25 321                 |
| Koszt hospitalizacji                        | - 631 577                               | - 715 574    | - 113 153              |
| Koszty związane z zabiegiem                 | - 42 105                                | - 47 705     | - 7 544                |
| Łączny koszt leków rFIX i pdFIX             |   |              |                        |
| Łączny koszt całkowity                      |   |              |                        |

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu BeneFIX w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, zostaną wygenerowane dodatkowe koszty w wysokości [ ] zł w wariantcie bez RSS oraz [ ] z RSS. Oszczędności dla płatnika publicznego związane z zastąpieniem osoczopochodnych koncentratów czynnika IX krzepnięcia przez produkt BeneFIX będą stanowić łącznie 21,9 mln zł, o ponad 23 mln zł mniej niż przy przyjęciu ceny preparatów pdFIX zgodnej z obwieszczeniem MZ.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX - rFIX (lek BeneFIX) życia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” w następujących wskazaniach:

- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczopochodne,
- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u chorych nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi – obecnie rFIX jest refundowany w tej grupie chorych wyłącznie do 18 r. ż
- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce wtórnej.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na hemofilię B w wieku do 26 lat.

W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej: 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu BeneFIX w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B” w profilaktyce pierwotnej wtórnej u pacjentów z hemofilią B do 26 r.ż, w porównaniu do prognozowanego scenariusza istniejącego, wiązać się będzie ze **wzrostem wydatków** płatnika publicznego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym bez RSS (z RSS): [ ] [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- Aktualizacja obliczeń o alternatywny koszt komparatora pdFIX powoduje wzrost kosztów inkrementalnych do bez RSS (z RSS): [ ] [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu minimalnym bez RSS (z RSS): [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS (z RSS): [ ] [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty).

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 71. Uwagi do zapisów programu lekowego według ekspertów klinicznych

| Ekspert   | Uwagi do zapisów programu lekowego  |
|---|---|
| <p><b>Dr hab. n. med. Ryszard Poglód</b><br/>Konsultant Krajowy w Dziedzinie Transfuzjologii Klinicznej</p> | <p>„Populację chorych, kwalifikujących się do obowiązującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” stanowią dzieci chore na hemofilię B do 18 roku życia. Po osiągnięciu tej granicy wiekowej u młodego człowieka profilaktyczne stosowanie rekombinowanego czynnika IX zostaje gwałtownie przerwane i czynnik IX podawany jest „wyłącznie na żądanie” tj. po dokonaniu się już krwawienia. Chorzy w przedziale wiekowym 18-26 lat stanowią szczególną populację, gdyż okres ten jest szczególnie i bardzo istotny w rozwoju osobniczym każdego człowieka. Wtedy właśnie ma miejsce wzmożona aktywność wymagająca zwiększone wysiłku zarówno psychicznego jak i fizycznego (kończenie szkoły średniej, matura, studia, pierwsza praca zawodowa, tworzenie związków rodzinnych), a więc dokonują się zmiany decydujące o całym przyszłym życiu młodego człowieka. W takim okresie powinien mieć on zapewnioną w miarę przyzwoitą i stabilną jakość życia i nie powinien żyć „od krwawienia do krwawienia”, przeżywając związany z tym stres i liczyć się z hospitalizacją czy choćby tylko nieobecnością w czasie istotnych dla niego zdarzeń życiowych (zajęcia na uczelni, pierwsza praca itp.)</p> |



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Powyższy komentarz uzasadniający konieczność objęcia profilaktycznym podawaniem czynnika IX w tej populacji (18-26 lat) chorych na hemofilię B odnosi się w zasadzie zarówno do stosowania w tej profilaktyce zarówno rekombinowanych jak i osoczopochodnych koncentratów czynnika IX. Biorąc jednak pod uwagę aktualne wytyczne terapeutyczne leczenia hemofilii B, uwzględniając przede wszystkim zmniejszenie ryzyka przeniesienia zakaźnych czynników chorobotwórczych w wyniku podania osoczopochodnego koncentratu czynnika IX, zasadne jest aby w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię B stosowany był rekombinowany czynnik IX”.</p> |
|  | <p>„Aktualnie tylko chorzy z hemofilią B do 18 roku życia objęci są programem lekowym „Zapobieganie krwawieniom...”. Wobec tego najczęściej 1 rok przed maturą muszą skończyć regularne, zapobiegawcze podawanie cz. IX i wrócić do stosowanego przed włączeniem do programu leczenia sporadycznego, czyli dopiero po wystąpieniu krwawienia. Naraża to ich na krwawienia i powikłania uniemożliwiające regularne chodzenie do szkoły, uczelni, zdawanie egzaminów, normalną aktywność ruchową. Egzamin maturalny również może być zakłócony krwawieniem”.</p>  |
|  | <p>„Stowarzyszenie Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne popiera wprowadzenie czynników rekombinowanych do leczenia w ramach programu „Zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B” jak również przedłużenie ciągłości leczenia do ukończenia 26 roku życia”.</p>   |

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę






we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

[Redacted text block]

[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 text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia hemofilii B. Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie rekombinowanego czynnika IX (rFIX) krzepnięcia, w ramach leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią B. Rekombinowany czynnik IX zapewnia przewagę bezpieczeństwa w zakresie ryzyka zakażenia wirusowego w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych i stanowi leczenie z wyboru hemofilii B.

Tabela 74. Rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii

| Kraj / region   | Organizacja, rok   | Rekomendacja pozytywna/ negatywna | Rekomendowane interwencje   |
|-----------------|--|-----------------------------------|---|
| USA             | Medical and Scientific Advisory Council (MASAC)<br>2014          | Pozytywna                         | Rekombinowany czynnik IX (rFIX) jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chirińskiego. W procesie produkcji nie stosuje się białka pochodzącego z osocza ludzkiego lub zwierzęcego (produkt trzeciej generacji). W ten sposób <u>ryzyko zakażenia wirusowego jest znacznie niższe</u> niż w przypadku koncentratów osocza czynnika IX. Rekombinowany czynnik IX jest uważany za leczenie z wyboru u pacjentów z hemofilią B.<br>Dawka początkowa rFIX (ALPROLIX – produkt III generacji) to: 50 j.m. / kg co 7 dni lub 100 j.m. / kg co 10 dni.  |
| bd.             | World Federation of Hemophilia (WFH)<br>2013                     | Pozytywna z ograniczeniami        | Podstawowym celem opieki nad chorym na hemofilię jest zapobieganie i leczenie krwawień za pomocą podawania brakującego czynnika krzepnięcia.<br>Najlepsze efekty przynosi kompleksowe podejście do leczenia hemofilii, tzn. opieka specjalnego zespołu, dbającego o dobry stan fizyczny i psychiczny chorego oraz starającego się poprawić ogólną jakość jego życia.<br><u>Rekombinowany FIX (rFIX) ma niższy odzysk niż produkty z osocza</u> – jedna jednostka FIX podana na 1kg masy ciała podniesie aktywność FIX w osoczu o około 0,8 j.m./dl u dorosłych i 0,7 j.m./dl u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Powód niższego odzysku z rFIX nie jest do końca jasny.<br>Można zapobiec krwawieniom dzięki profilaktycznemu zastąpieniu czynnika krzepnięcia. Profilaktyka jest definiowana jako leczenie poprzez dożylną iniekcję, zawierającą koncentrat czynnika krzepnięcia, zapobiegające przewidywanemu krwawieniu.<br><u>WFH wyraża wątpliwości co do prowadzenia bezterminowej profilaktyki krwawień u pacjentów w okresie dojrzewania.</u> Chociaż niektóre dane sugerują, że część młodych dorosłych dobrze radzi sobie bez profilaktyki, konieczne są dalsze badania w tym zakresie.<br>Federacja podkreśla jednakże fakt, iż <u>stosowanie profilaktyki zmniejsza częstość występowania krwawienia</u> , może spowolnić postęp choroby stawów, a także eliminuje wysokie koszty związane z późniejszym leczeniem uszkodzenia stawów i poprawia jakość życia chorych. |
| Wielka Brytania | United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation (UKHCDO) | Pozytywna                         | <b>Inhibitor czynnika VIII lub IX</b><br><u>Wszyscy pacjenci wymagający terapii zastępczej koncentratem, włączając uprzednio leczonych pacjentów powinni być leczeni rekombinowanym czynnikiem VIII/IX.</u><br>Szczególną uwagę należy zwrócić na próbę indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, ze względu na stosunkowo niską szybkość reakcji, ryzyko anafilaksji i zespołu nerczycowego.  |

| Kraj / region   | Organizacja, rok   | Rekomendacja pozytywna/ negatywna | Rekomendowane interwencje   |
|-----------------|--|-----------------------------------|---|
|                 | 2012   |                                   |   |
| Wielka Brytania | United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation (UKHCDO)<br>2011 | Pozytywna                         | Opieka nad chorymi lub potencjalnymi nosicielami hemofilii powinna być podejmowana przez jednostki położnicze w ścisłej współpracy z jednostkami zajmującymi się leczeniem hemofilii.<br><b>Postępowanie kliniczne u noworodków z hemofilią</b><br>- Rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub IX charakteryzuje się najniższym ryzykiem przeniesienia infekcji wirusowej i jest leczeniem z wyboru w hemofilii A lub B.<br>- W przypadku silnego klinicznego podejrzenia krwawienia śródczaszkowego (lub innego krwawienia), powinno się natychmiast podać koncentrat czynnika krzepnięcia i nie powinno się przerywać jego podawania, aż do wykonania ostatecznych badań obrazowych.<br>- Po potwierdzeniu rozpoznania powinno się podać krótkoterminowe leczenie profilaktyczne u noworodków ze zwiększonym ryzykiem krwawienia np. po urazowym porodzie, porodzie instrumentalnym (zwłaszcza po użyciu przyssawki lub kleszczy) lub po przedłużonej drugiej części porodu. Powinno się rozważyć krótkoterminowe leczenie profilaktyczne u dzieci urodzonych przedwcześnie.   |
| Wielka Brytania | United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation (UKHCDO)<br>2008 | Pozytywna                         | Pacjenci z wrodzoną hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczo pochodnych.<br>Rekombinowany czynnik IX jest leczeniem z wyboru w przypadku hemofilii B.   |
| Wielka Brytania | British Committee for Standards in Haematology (BCSH)<br>2011            | Pozytywna                         | Opieka nad chorymi lub potencjalnymi nosicielami hemofilii powinna być podejmowana przez jednostki położnicze w ścisłej współpracy z jednostkami zajmującymi się leczeniem hemofilii.<br><b>Leczenie krwawień:</b><br>- rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub IX charakteryzuje się najniższym ryzykiem przeniesienia infekcji wirusowej i jest leczeniem z wyboru w hemofilii A lub B,<br>-istnieją pewne dowody na to, że u noworodków, zwłaszcza wcześniaków, może nastąpić zmniejszenie odzysku i zwiększenie klirensu IX i dlatego mogą wymagać stosowania wyższych dawek,<br>-terapia zastępcza w okresie noworodkowym powinna być monitorowana – noworodki mogą wymagać większych dawek, aby osiągnąć pożądany poziom czynnika i mogą wykazywać skrócony czas półtrwania czynnika,<br>-wirusowo inaktywowane świeżo mrożone osocze 15-25mls/kg może być podawane, jeśli istnieje potrzeba pilnego leczenia, przed potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii.<br><b>Profilaktyczne leczenie noworodków</b><br>- krótkoterminowa profilaktyka noworodków czynnikami IX może być potencjalnym podejściem do zmniejszenia ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego i innych istotnych problemów krwotocznych w okresie noworodkowym, ale zagadnienie to do tej pory nie było przedmiotem żadnych systematycznych badań<br>- krótkoterminową profilaktykę należy rozważyć po przedwczesnym porodzie. |
| Polska          | Polskie Towarzystwo Hematologów i  | Pozytywna z ograniczeniami        | Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji.   |

| Kraj / region   | Organizacja, rok   | Rekomendacja pozytywna/ negatywna | Rekomendowane interwencje   |
|---|--|-----------------------------------|---|
|   | <b>Transfuzjologów (PTHiT)</b><br>2008   |                                   | Liofilizowane koncentraty cz. IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane) są stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii B.<br>Standardowo cz. IX podaje się w dawce 25-50 j.m./kg 2-3 razy w tygodniu.<br>Po wstrzyknięciu czynnika rekombinowanego wzrost stężenia czynnika IX w krwioobieg biorcy jest mniejszy niż po podaniu czynnika osoczopochodnego. Chorzy na hemofilię B wymagają większych dawek rekombinowanego czynnika IX niż jego osoczopochodnego odpowiednika.  |
| <b>Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja, Finlandia, Holandia, Dania</b> | <b>European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)</b><br>2008 | <b>Pozytywna</b>                  | Chorzy z hemofilią powinni mieć dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii koncentratami czynników krzepnięcia (w tym rekombinowane, genetycznie modyfikowane czynniki nie pochodzące z ludzkiego osocza) na optymalnym poziomie – to poprawia zdrowie fizyczne, wydłuża średnią długość i poprawia jakości życia oraz zmniejsza negatywny wpływ czynnika psychospołecznego i ekonomicznego wywołanego omawianym zaburzeniem (krzepliwość krwi) dla pacjenta i jego rodziny.<br>Profilaktyka powinna być dostępna dla osób z hemofilią – jak wykazano, zapobiega występowaniu przewlekłym chorobom stawów. Profilaktyka również sprzyja zdrowiu i wpływa na dobre samopoczucie oraz ogólnie zmniejsza ciężar odczuwania objawów choroby.  |
| <b>Hiszpania</b>  | <b>Royal Foundation „Victoria Eugenia” (RFVE)</b><br>2008                        | <b>Pozytywna</b>                  | Wykazano, że rFIX jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu hemofilii B. Pomimo niższego odzysku w porównaniu z pdFIX, rFIX może zapewnić przewagę bezpieczeństwa w zakresie ryzyka zarażenia patogenami przenoszonymi przez krew.   |
| <b>Australia</b>  | <b>Australian Haemophilia Centres Directors Organization (AHCDO)</b><br>2006     | <b>Pozytywna</b>                  | <b>Leczenie ciężkich krwawień</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekombinowany czynnik IX jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu ciężkich krwawień u pacjentów z hemofilią B bez inhibitorów.</li> <li>• W opinii eksperta: w związku z ryzykiem wystąpienia anafilaksji podczas pierwszych 50 dni leczenia rekombinowanym czynnikiem IX pacjenci powinni być monitorowani, a ośrodki medyczne zajmujące się leczeniem anafilaksji powinny być wyposażone w koncentrat czynnika IX, aby zapewnić jego szybkie podanie.</li> <li>• W schemacie dawkowania należy wziąć pod uwagę niższą wartość odzysku rekombinowanego czynnika IX w porównaniu z osoczopochodnym i zmienność osobniczą.</li> <li>• W związku z dużą zmiennością osobniczą wymagane jest indywidualne dawkowanie rekombinowanego czynnika IX.</li> <li>• Wielkość dawki rekombinowanego czynnika IX w stosunku do osoczopochodnego wynosi 1,6:1 dla pacjentów w wieku ≤15 lat oraz 1,2:1 dla pacjentów w wieku ≥16 lat.</li> <li>• Założenie dostępu donaczyniowego centralnego może pomóc w regularnym podawaniu koncentratu czynnika IX u dzieci, z zachowaniem technik aseptycznych i rutynowych kontroli pod kątem zapobiegania infekcjom.</li> <li>• Ze względu na wysokie ryzyko infekcji należy unikać podawania leku poprzez urządzenia zewnętrzne.</li> <li>• W Australii produktem stosowanym w leczeniu pacjentów z hemofilią B, bez obecności inhibitora jest rekombinowany czynnik IX (rFIX), BeneFIX® (Wyeth Pharmaceuticals).</li> <li>• Dostępny jest również oczyszczony osoczopochodny koncentrat FIX, MONOFIX-VF (CSL).</li> <li>• Hemofilia B: zalecany zakres dawkowania FIX w profilaktyce krwawień to 40-60 j.m./kg, dwa razy w tygodniu lub częściej, w razie potrzeby.</li> </ul> |

| Kraj / region | Organizacja, rok   | Rekomendacja pozytywna/ negatywna | Rekomendowane interwencje  |
|---------------|--|-----------------------------------|--|
| Australia     | International Society on Thrombosis and Haemostasis (RCHM)<br>2001 | Pozytywna                         | <p>Koncentrat rekombinowanych czynników krzepnięcia jest leczeniem z wyboru. Pacjenci rzadziej mogą być leczeni osoczopochodnym koncentratem. Wśród rekombinowanych czynników IX stosuje się BeneFIX IU250, IU500, IU1000, IU2000 – zalecana dawka czynnika krzepnięcia w przypadku hemofilii B: leczenie doraźne krwawień 50 j.m./kg m.c./dobę lub profilaktyczna 25 j.m./kg m.c./dobę.</p> <p>Dawkowanie rFIX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dostawowe: 50 j.m./kg/dzień 1,</li> <li>- domięśniowe: 50 (drobne) – 70 (duże) j.m./kg,</li> <li>- błony śluzowej jamy ustnej i zabiegi stomatologiczne: 50 j.m./kg,</li> <li>- krwawienie p.pokarmowego: 75 j.m./kg/dzień,</li> <li>- uraz głowy lub krwawienie wewnątrzczaszkowe: 125 j.m./kg,</li> <li>- zabiegi chirurgiczne: 75-125 j.m./kg.</li> </ul> |



## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- HAS - Haute Autorité de Santé;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care;
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- SMC - Scottish Medicines Consortium
- TLV- Agency for Pricing and Reimbursement of Drugs

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania rekombinowanego czynnika IX w leczeniu hemofilii B.

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia hemofilii B. Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie rekombinowanego czynnika IX (rFIX) krzepnięcia, w ramach leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią B. Pomimo, iż wzrost stężenia czynnika IX w krwiobiegu biocy po podaniu rFIX jest mniejszy niż po podaniu czynnika osoczopochodnego, rekombinowany czynnik IX zapewnia przewagę bezpieczeństwa w zakresie ryzyka zakażenia wirusowego i stanowi leczenie z wyboru hemofilii B.

**Tabela 75. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania rekombinowanego czynnika IX w leczeniu hemofilii B**

|                        | Kraj / region    | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja |                            |           | Uwagi  |
|------------------------|------------------|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------|--|
|                        |                  |                          | Pozytywna    | Pozytywna z ograniczeniami | Negatywna |  |
| Rekomendacje kliniczne | USA              | MASAC 2014               | +            |                            |           | Ryzyko zakażenia wirusowego wynikające ze stosowania rFIX jest znacznie niższe niż w przypadku koncentratów osocza czynnika IX.  |
|                        | bd.              | WFH 2013                 |              | +                          |           | Rekombinowany FIX (rFIX) ma niższy odzysk niż produkty z osocza. Ponadto WFH wyraża wątpliwości co do prowadzenia bezterminowej profilaktyki krwawień u pacjentów w okresie dojrzewania. |
|                        | Wielka Brytania  | UKHCDO 2012              | +            |                            |           | Wszyscy pacjenci wymagający terapii zastępczej koncentratem, włączając uprzednio leczonych pacjentów powinni być leczeni rekombinowanym czynnikiem VIII/IX.                              |
|                        | Wielka Brytania  | UKHCDO 2011              | +            |                            |           | Rekombinowany koncentrat czynnika VIII lub IX charakteryzuje się najniższym ryzykiem przeniesienia infekcji wirusowej i jest leczeniem z wyboru w hemofilii A lub B.                     |
|                        | Wielka Brytania  | UKHCDO 2008              | +            |                            |           | Pacjenci z wrodzoną hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczopochodnych.                                    |
|                        | Wielka Brytania  | BCSH 2011                | +            |                            |           | Pacjenci z wrodzoną hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczopochodnych.                                    |
|                        | Polska           | PTHiT 2008               |              | +                          |           | Chorzy na hemofilię B wymagają większych dawek rekombinowanego czynnika IX niż jego osoczopochodnego odpowiednika  |
|                        | Wielka Brytania, | EAHAD 2008               | +            |                            |           | Stosowanie profilaktyki (koncentratami czynników krzepnięcia - w tym rekombinowanymi) zapobiega  |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Kraj / region                               | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja |                            |           | Uwagi   |
|---|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------|---|
|   |                          | Pozytywna    | Pozytywna z ograniczeniami | Negatywna |   |
| Niemcy, Szwecja, Finlandia, Holandia, Dania |                          |              |                            |           | występowaniu przewlekłym chorobom stawów  |
| Hiszpania                                   | RFVE 2008                | +            |                            |           | Wykazano, że rFIX jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu hemofilii B. Pomimo niższego odzysku w porównaniu z pdFIX, rFIX może zapewnić przewagę bezpieczeństwa w zakresie ryzyka zarażenia patogenami przenoszonymi przez krew. |
| Australia                                   | AHCDO 2006               | +            |                            |           | Rekombinowany czynnik IX jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu ciężkich krwawień u pacjentów z hemofilią B bez inhibitorów.  |
| Australia                                   | RCHM 2001                | +            |                            |           | Koncentrat rekombinowanych czynników krzepnięcia jest leczeniem z wyboru hemofilii.   |

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek BeneFIX 250 j.m. finansowany jest ze środków publicznych w 15 spośród 30 krajów UE i EFTA. Wnioskowana technologia finansowana jest z 3 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomem PKB: w Grecji, Słowacja i Portugalia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 76. Warunki finansowania leku BeneFIX 250 j.m. ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

| Państwo           | Poziom refundacji  | Warunki i ograniczenia refundacji   | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|--|---|------------------------------|
| Austria           | 100%   | Lek z "złotej listy", zastosowanie w ramach refundacji wymaga wcześniejszej zgody.                                    | NIE                          |
| Belgia            | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Bułgaria          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Cypr              | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Czechy            | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Dania             | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Estonia           | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Finlandia         | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Francja           | 100%   | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| <b>Grecja</b>     | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Hiszpania         | 100%   | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Holandia          | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Irlandia          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Islandia          | 100%   | Lek szpitalny. Preskrypcja ograniczona do lekarza specjalista i podlega ocenie Szpitalnej Komisji ds. farmakoterapii. | NIE                          |
| Liechtenstein     | 90%  | BRAK  | NIE                          |
| Litwa             | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Luksemburg        | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Łotwa             | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Malta             | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Niemcy            | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Norwegia          | Dopłata 38% ale nie więcej niż 520 NOK za dawkę wystarczającą na 3-miesięczne leczenie, kwota roczna ograniczona do 1 980 NOK. | Leczenie musi być rozpoczęte w szpitalu, przychodni przyszpitalnej lub przez specjalistę.                             | NIE                          |
| <b>Portugalia</b> | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Rumunia           | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| <b>Słowacja</b>   | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Słowenia          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Państwo         | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Szwajcaria      | 90%               | BRAK                              | NIE                          |
| Szwecja         | Nie dotyczy       | Nie dotyczy                       | Nie dotyczy                  |
| Węgry           | Nie dotyczy       | Nie dotyczy                       | Nie dotyczy                  |
| Wielka Brytania | 100%              | BRAK                              | NIE                          |
| Włochy          | 100%              | BRAK                              | NIE                          |

Tabela poniżej przedstawia poziom refundacji leku BeneFIX 500 j.m. w poszczególnych krajach UE i UEFTA. BeneFIX 500 j.m. jest finansowany w 21 krajach. Wnioskowana technologia finansowana jest z 3 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomem PKB: w w Grecji, Słowacja i Portugalia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 77. Warunki finansowania leku BeneFIX 500 j.m. ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

| Państwo           | Poziom refundacji  | Warunki i ograniczenia refundacji   | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|--|---|------------------------------|
| Austria           | 100%   | Lek z "złotej listy", zastosowanie w ramach refundacji wymaga wcześniejszej zgody.  | NIE                          |
| Belgia            | 100%   | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Bułgaria          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Cypr              | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Czechy            | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Dania             | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Estonia           | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Finlandia         | 42%/100%   | Wszystkie wnioski o refundację 100% są rozpatrywane indywidualnie przez lokalne urzędy ds. ubezpieczeń społecznych. W przeciwnym razie refundacja wynosi 42%. | NIE                          |
| Francja           | 100%   | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| <b>Grecja</b>     | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Hiszpania         | 100%   | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Holandia          | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Irlandia          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Islandia          | 100%   | Lek szpitalny. Preskrypcja ograniczona do lekarza specjalista i podlega ocenie Szpitalnej Komisji ds. farmakoterapii.   | NIE                          |
| Liechtenstein     | 90%  | BRAK  | NIE                          |
| Litwa             | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Luksemburg        | 100%   | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Łotwa             | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Malta             | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Niemcy            | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Norwegia          | Dopłata 38% ale nie więcej niż 520 NOK za dawkę wystarczającą na 3-miesięczne leczenie, kwota roczna ograniczona do 1 980 NOK. | Leczenie musi być rozpoczęte w szpitalu, przychodni przyszpitalnej lub przez specjalistę.   | NIE                          |
| <b>Portugalia</b> | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Rumunia           | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| <b>Słowacja</b>   | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Słowenia          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Szwajcaria        | 90%  | BRAK  | NIE                          |
| Szwecja           | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Węgry             | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Wielka Brytania   | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Włochy            | 100%   | BRAK  | NIE                          |

Tabela poniżej przedstawia poziom refundacji leku BeneFIX 1000 j.m. w poszczególnych krajach UE i UEFTA. BeneFIX 1000 j.m. jest finansowany w 21 krajach. Wnioskowana technologia finansowana jest z 6 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomem PKB: w w Grecji, Litwa, Łotwa, Portugalia i Węgry. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 78. Warunki finansowania leku BeneFIX 1000 j.m. ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

| Państwo       | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji  | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|-------------------|--|------------------------------|
| Francja       | 100%              | Lek z "złotej listy", zastosowanie w ramach refundacji wymaga wcześniejszej zgody. | NIE                          |
| <b>Grecja</b> | 100%              | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.                             | NIE                          |
| Hiszpania     | Nie dotyczy       | Nie dotyczy  | Nie dotyczy                  |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Państwo           | Poziom refundacji  | Warunki i ograniczenia refundacji   | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|--|---|------------------------------|
| Holandia          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Irlandia          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Islandia          | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Liechtenstein     | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| <b>Litwa</b>      | 42%/100%   | Wszystkie wnioski o refundację 100% są rozpatrywane indywidualnie przez lokalne urzędy ds. ubezpieczeń społecznych. W przeciwnym razie refundacja wynosi 42%. | NIE                          |
| Luksemburg        | 100%   | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| <b>Łotwa</b>      | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Malta             | 100%   | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Niemcy            | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Norwegia          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| <b>Portugalia</b> | 100%   | Lek szpitalny. Preskrypcja ograniczona do lekarza specjalista i podlega ocenie Szpitalnej Komisji ds. farmakoterapii.   | NIE                          |
| Rumunia           | 90%  | BRAK  | NIE                          |
| Słowacja          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Słowenia          | 100%   | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Szwajcaria        | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Szwecja           | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| <b>Węgry</b>      | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Wielka Brytania   | Dopłata 38% ale nie więcej niż 520 NOK za dawkę wystarczającą na 3-miesięczne leczenie, kwota roczna ograniczona do 1 980 NOK. | Leczenie musi być rozpoczęte w szpitalu, przychodni przyszpitalnej lub przez specjalistę.   | NIE                          |
| Włochy            | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Francja           | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Grecja            | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Hiszpania         | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Holandia          | 90%  | BRAK  | NIE                          |
| Irlandia          | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| Islandia          | Nie dotyczy  | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Liechtenstein     | 100%   | BRAK  | NIE                          |
| <b>Litwa</b>      | 100%   | BRAK  | NIE                          |

Tabela poniżej przedstawia poziom refundacji leku Benefix 2000 j.m. w poszczególnych krajach UE i UEFTA. Benefix 2000 j.m. jest finansowany w 18 krajach. Wnioskowana technologia finansowana jest w 1 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomie PKB: w Grecji. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Warunki finansowania leku Benefix 2000 j.m. ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo       | Poziom refundacji   | Warunki i ograniczenia refundacji   | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|---------------------|---|------------------------------|
| Austria       | 100%                | Lek z "zółtej listy", zastosowanie w ramach refundacji wymaga wcześniejszej zgody.  | NIE                          |
| Belgia        | 100%                | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Bułgaria      | Nie dotyczy         | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Cypr          | Nie dotyczy         | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Czechy        | Nie dotyczy         | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Dania         | 100%                | BRAK  | NIE                          |
| Estonia       | Nie dotyczy         | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Finlandia     | 42%/100%            | Wszystkie wnioski o refundację 100% są rozpatrywane indywidualnie przez lokalne urzędy ds. ubezpieczeń społecznych. W przeciwnym razie refundacja wynosi 42%. | NIE                          |
| Francja       | 100%                | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| <b>Grecja</b> | 100%                | BRAK  | NIE                          |
| Hiszpania     | 100%                | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Holandia      | 100%                | BRAK  | NIE                          |
| Irlandia      | Nie dotyczy         | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Islandia      | Nie dotyczy         | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Liechtenstein | 90%                 | BRAK  | NIE                          |
| Litwa         | Nie dotyczy         | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Luksemburg    | 100%                | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Łotwa         | Nie dotyczy         | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Malta         | Nie dotyczy         | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Niemcy        | 100%                | BRAK  | NIE                          |
| Norwegia      | Dopłata 38% ale nie | Leczenie musi być rozpoczęte w szpitalu, przychodni   | NIE                          |

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

| Państwo         | Poziom refundacji  | Warunki i ograniczenia refundacji     | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|--|---------------------------------------|------------------------------|
|                 | więcej niż 520 NOK za dawkę wystarczającą na 3-miesięczne leczenie, kwota roczna ograniczona do 1 980 NOK. | przyszpitalnej lub przez specjalistę. |                              |
| Portugalia      | Nie dotyczy  | Nie dotyczy                           | Nie dotyczy                  |
| Rumunia         | 100%   | BRAK                                  | NIE                          |
| Słowacja        | 100%   | BRAK                                  | NIE                          |
| Słowenia        | Nie dotyczy  | Nie dotyczy                           | Nie dotyczy                  |
| Szwajcaria      | 90%  | BRAK                                  | NIE                          |
| Szwecja         | 100%   | BRAK                                  | NIE                          |
| Węgry           | Nie dotyczy  | Nie dotyczy                           | Nie dotyczy                  |
| Wielka Brytania | 100%   | BRAK                                  | NIE                          |
| Włochy          | 100%   | BRAK                                  | NIE                          |

Tabela poniżej przedstawia poziom refundacji leku BeneFIX 3000 j.m. w poszczególnych krajach UE i UEFTA. BeneFIX 3000 j.m. jest finansowany w 13 krajach. Wnioskowana technologia finansowana jest w 1 spośród 8 krajów z podobnym do Polski poziomie PKB: w Grecji. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Warunki finansowania leku BeneFIX 3000 j.m. ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo         | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji   | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|-------------------|---|------------------------------|
| Austria         | 100%              | Lek z "zóltej listy", zastosowanie w ramach refundacji wymaga wcześniejszej zgody.  | NIE                          |
| Belgia          | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Bułgaria        | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Cypr            | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Czechy          | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Dania           | 100%              | BRAK  | NIE                          |
| Estonia         | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Finlandia       | 42%/100%          | Wszystkie wnioski o refundację 100% są rozpatrywane indywidualnie przez lokalne urzędy ds. ubezpieczeń społecznych. W przeciwnym razie refundacja wynosi 42%. | NIE                          |
| Francja         | 100%              | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| <b>Grecja</b>   | 100%              | BRAK  | NIE                          |
| Hiszpania       | 100%              | Refundacja ograniczona do wskazania: Hemofilia typu B.  | NIE                          |
| Holandia        | 100%              | BRAK  | NIE                          |
| Irlandia        | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Islandia        | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Liechtenstein   | 90%               | BRAK  | NIE                          |
| Litwa           | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Luksemburg      | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Łotwa           | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Malta           | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Niemcy          | 100%              | BRAK  | NIE                          |
| Norwegia        | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Portugalia      | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Rumunia         | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Słowacja        | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Słowenia        | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Szwajcaria      | 90%               | BRAK  | NIE                          |
| Szwecja         | 100%              | BRAK  | NIE                          |
| Węgry           | Nie dotyczy       | Nie dotyczy   | Nie dotyczy                  |
| Wielka Brytania | 100%              | BRAK  | NIE                          |
| Włochy          | 100%              | BRAK  | NIE                          |

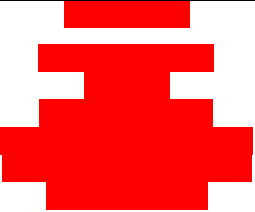

## 11. Opinie ekspertów

Tabela 81. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu BeneFIX w leczeniu hemofilii B

| Ekspert   | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych  | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych   | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu   |
|---|--|---|--|
| <p><b>Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz</b><br/>Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii</p>                | <p>„Za stosowaniem rekombinowanego czynnika IX w profilaktyce pierwotnej oraz wtórnej krwawieniom w hemofilii B przemawiają względy bezpieczeństwa dla biorcy. Pomimo stosowanych procedur inaktywacji wirusów w preparatach osoczopochodnych, koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia są uważane za bezpieczniejsze z uwagi na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych, w tym czynników dotąd nie opisanych. Przedłużenie okresu leczenia profilaktycznego do 26 roku życia przedłuża ochronę chorego na hemofilię przed wylewami spontanicznymi”.</p>  | <p>„Nie znam takich przyczyn medycznych”.</p>   | <p>„Uważam, że <b>BeneFIX</b> winien być finansowany ze środków publicznych u osób chorych na ciężką postać hemofilii B w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej krwawień do 26 roku życia”.</p>   |
| <p><b>Dr hab. n. med. Ryszard Pogłód</b><br/>Konsultant Krajowy w Dziedzinie Transfuzjologii Klinicznej</p> | <p>„W wytycznych World Federation of Hemophilia z 2012 r. (WFH) określono, że podstawowym celem opieki nad chorymi na hemofilię powinno być zapobieganie i leczenie krwawień przy zastosowaniu brakującego czynnika krzepnięcia. Preparaty rekombinowanych czynników krzepnięcia mają już ugruntowaną pozycję w leczeniu i profilaktyce krwawień w hemofilii. Dotyczy to również rekombinowanych preparatów czynnika IX. Ustalona na podstawie przeprowadzonych badań skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rekombinowanymi preparatami czynnika IX znalazły odbicie w umieszczeniu ich w zaleceniach szeregu międzynarodowych towarzystw naukowych w tym WFH i Medical and Scientific Advisory Council (MASAC).</p> <p>Skuteczność leczenia rekombinowanymi preparatami czynnika IX nie różni się od skuteczności leków osoczopochodnych. Są one również skuteczne w profilaktyce krwawień, w tym wylewów dostawowych. Profilaktyka tego rodzaju wylewów ma istotny wymiar ekonomiczny, gdyż pozwala na zachowanie sprawności ruchowej pacjentów chorych na hemofilię i zapewnia ich funkcjonowanie na poziomie zbliżonym do osób zdrowych.</p> | <p>„Przytoczone argumenty przemawiają na korzyść finansowania ze środków publicznych; sporządzającemu opinię nie są znane argumenty przeciw finansowaniu interwencji ze środków publicznych”.</p> | <p>„BeneFIX, koncentrat rekombinowanego czynnika IX, jest preparatem skutecznym i bezpiecznym. Jego stosowanie odpowiada nowoczesnym standardom leczenia hemofilii. Lek stosowany w profilaktyce krwawień i wylewów, zwłaszcza dostawowych, przyczyni się do zmniejszenia występowania nieodwracalnych zmian będących skutkiem tych powikłań u ludzi młodych i aktywnych. Ma to swój wymiar ekonomiczny i społeczny (zmniejszenie kosztów leczenia dokonanych krwawień i ich powikłań, zmniejszenie kalectwa wśród chorych na hemofilię B). Stosowanie leku jak we wskazaniu podanym na początku formularza bardzo istotnie zwiększy jakość życia (quality of life) chorych na hemofilię B. Uważam także, że istotnym argumentem przemawiającym na korzyść stosowania koncentratu czynnika IX BeneFIX jest fakt, że jest</p> |



| Ekspert    | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych   | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu  |
|------------|---|---|---|
|            | <p>Stosowanie profilaktyczne rekombinowanego czynnika IX u osób młodych zapobiegnie przede wszystkim powstawaniu nieodwracalnego kalectwa związanego z niszczeniem stawów i przykurczami, czego niestety nie zapewnia stosowanie czynników krzepnięcia w momencie wytworzenia wylewu dostawowego. Uchroni ich też przed bólem jaki towarzyszy powstawaniu wylewu dostawowego. Może też uchronić przed zagrożeniami dla życia wynikającymi z wystąpienia krwawień do ważnych życiowo narządów. Celowo używam określenia „u osób młodych”, chcąc podkreślić, że w profilaktyce należy uwzględnić nie tylko dzieci, ale w pełni aktywne osoby młode, a więc chorych na hemofilię do 26 roku życia. Przedział 18-26 lat jest szczególnym okresem w rozwoju osobniczym człowieka, ponieważ właśnie wtedy ma miejsce wzmożona aktywność wymagająca zwiększonego wysiłku zarówno psychicznego jak i fizycznego (matura, studia, pierwsza praca zawodowa, tworzenie związków rodzinnych). Należy podkreślić, że rekombinowany koncentrat czynnika IX – BeneFIX skutecznie zapobiega występowaniu krwawień u chorych na hemofilię A zarówno u dzieci jak i u osób dorosłych do 26 roku życia.</p> <p>Niezwykle istotną zaletą preparatu BeneFIX (tak jak wszystkich preparatów rekombinowanych) jest większe niż w przypadku preparatów krwiopochodnych bezpieczeństwo ich stosowania tzn. mniejsze ryzyko przeniesienia biologicznych czynników zakaźnych zarówno znanych (HIV, HBs, HCV) jak i jeszcze nieznanymi/niebadanymi rutynowo.</p> <p>Zaletą leku jest też jego mała objętość co ma duże znaczenie przy stosowaniu leku we wlewie dożylnym, gdyż ułatwia taki wlew. Dotyczy to szczególnie dzieci chorych na hemofilię, które otrzymują często leki i.v. ale może mieć też znaczenia u dorosłych.</p> <p>Stosując BeneFIX, podobnie jak w przypadku podawania innych koncentratów rekombinowanych należy pamiętać o zwiększeniu dawki o ok. 30% w odniesieniu do należytnej dawki czynnika osoczopochodnego”.</p> |   | <p>on otrzymywany na drodze inżynierii genetycznej tzn. nie jest produktem krwiopochodnym. Jego stosowanie zmniejsza ryzyko przeniesienia biologicznych czynników zakaźnych. Ma to szczególne znaczenie dla chorych na hemofilię, którzy w przeszłości już doświadczyli przeniesienia zakażenia HIV na drodze przetaczanych składników krwi”.</p> |
| [REDACTED] | „Rekombinowane koncentraty czynnika IX są zalecane  | „Nie mam takich argumentów”   | „Koncentrat rekombinowanego   |

| Ekspert  | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych  | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych   | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu  |
|--|--|---|---|
|   | <p>w MASAC, WFH i zaleceniach specjalistów Wielkiej Brytanii jako preparaty bezpieczniejsze – niższe prawdopodobieństwo zakażenia wirusowego a równie skuteczne.</p> <p>Profilaktyczne podawanie rekombinowanych koncentratów czynnika IX skutecznie chroni stawy przed krwawieniami i zniszczeniem stawów.</p> <p>Profilaktyka zalecana jest nie tylko u dzieci ale również u dorosłych, zwłaszcza młodych i aktywnych”.</p>  |   | <p>czynnika IX jest preparatem skutecznym i bezpiecznym oraz nowoczesnym; wymaga jednak wyższych o około 30% dawek, niż osoczopochodnych (pdFIX); mała objętość leku ułatwia infuzje co jest istotne u często leczonych substytucyjnie dzieci (ale i również dorosłych)”.</p>   |
|  | <p>„BeneFIX jest koncentratem czynnika IX krzepnięcia III generacji, co oznacza, że w procesie produkcyjnym ani w produkcie końcowym nie występują ludzkie/zwierzęce białka osoczopochodne. Dzięki temu preparat ten jest w najwyższym stopniu bezpieczny pod względem możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. W zbiorowej pamięci społeczności chorych na hemofilię wciąż żyją wspomnienia masowych zakażeń pacjentów wirusami ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV) wskutek leczenia koncentratami osoczopochodnych czynników krzepnięcia przed 1992 rokiem. W niektórych krajach blisko 100% populacji chorych na hemofilię uległo zakażeniom. Dzięki wprowadzonym później środkom bezpieczeństwa, zakażenia udało się wyeliminować, jednak stosowane dziś metody inaktywacji i usuwania wirusów w procesie produkcyjnym mają ograniczoną skuteczność wobec wyrów bezo toczkowych tj. parwirusy B19 i PARV4. Nie można też wykluczyć pojawienia się nowych, nieznanych dotąd czynników zakaźnych. Np. PARv4 został opisany dopiero w 2005 roku; na szczęście zakażenie tym wirusem nie wywołuje istotnych klinicznie objawów.</p> <p>Za kilka miesięcy w Europie pojawi się kolejny rekombinowany czynnik IX krzepnięcia, a w kolejnych latach dostępne będą rekombinowane czynniki IX o wydłużonym czasie działania. Obecnie BeneFIX jest jedynym na europejskim rynku farmaceutycznym rekombinowanym czynnikiem IX, dlatego można się spodziewać, że wraz z pojawieniem się nowych leków, cena BeneFIX spadnie”.</p> | <p>„BeneFIX jest lekiem droższym niż osoczopochodne odpowiedniki (jednak ta różnica może się wkrótce zmniejszyć, patrz podpunkt a) - BeneFIX charakteryzuje się gorszym odzyskiem niż osoczopochodne odpowiedniki”.</p> | <p>„Należę do pokolenia pacjentów z hemofilią, którzy osobiście doświadczyli największej atastrofy w historii leczenia tej choroby. Widziałem cierpienie wielu kolegów, którzy przedwcześnie zmarli wskutek powikłań zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu C i/lub B. Nie sposób wycenić cierpienia rodzin, które w ten sposób straciły swoich bliskich. Dlatego uważam, że jeśli istnieje możliwość zmniejszenia ryzyka ponownego doświadczenia tamtych wydarzeń, pacjenci z hemofilią i ich rodziny zasługują na to, aby z niego skorzystać, nawet jeśli dziś ryzyko to jest niewielkie”.</p> |

| Ekspert    | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych  | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu |
|------------|--|---|--|
| [REDACTED] | „Wszystkie czynniki krzepnięcia krwi które są do dyspozycji w programach leczniczych są finansowane ze środków publicznych. Chorych nie byłoby stać na zakup leku ratującego życie”. | nd  | nd   |

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- BeneFIX (nonacog alfa), 250 j.m. kod EAN 5909990057184;
- BeneFIX (nonacog alfa), 500 j.m. kod EAN 5909990057191;
- BeneFIX (nonacog alfa), 1000 j.m. kod EAN 5909990057207;
- BeneFIX (nonacog alfa), 2000 j.m. kod EAN 5909990057221;
- BeneFIX (nonacog alfa), 3000 j.m. kod EAN 5909991016654.

stosowanych w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, został przekazany do AOTM dnia 4 września 2014 r. pismem znak MZ-PLA-4610-23/JOS/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Do wniosku dołączono również m.in.: projekt opisu programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

### Problem zdrowotny

ICD-10 D 67.0 - Hemofilia B Hemofilia to rzadkie, genetycznie uwarunkowane zaburzenie krzepnięcia krwi - zwane też wrodzoną skazą krwotoczną. Powoduje ją brak lub obniżenie poziomu białka osocza uczestniczącego w procesie krzepnięcia krwi. Najczęstsza postać hemofilii - hemofilia typu A, jest efektem zmniejszenia aktywności czynnika VIII, a hemofilia B - czynnika IX. Choroba ujawnia się najczęściej na przełomie 1. i 2. roku życia. Obydwa rodzaje hemofilii dziedziczą się jako cechy recesywne, sprzężone z płcią i mają taki sam obraz kliniczny. Ich różnicowanie jest możliwe tylko za pomocą badań laboratoryjnych.

### Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwawień u dzieci z hemofilią B, należą: liofilizowane koncentraty cz. IX wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne) oraz liofilizowane koncentraty cz. IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane).

Wśród koncentratów cz. IX stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu można wyróżnić: Benefix – rekombinowany koncentrat czynnika IX (III generacji) oraz Berinin, Betafact, Immunine, Mononine, Octanine – osoczopochodne koncentraty czynnika IX.

### Skuteczność kliniczna

#### badania pierwotne (porównanie rFIX vs pdFIX)

Kryteria włączenia do analizy spełniło 18 publikacji, które odpowiadają 14 próbom klinicznym – w tym 7 dotyczyło rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX BeneFIX (badania *Valentino 2014, Monahan 2010, Shapiro 2005, Berntorp 2012, Lambert 2007, Poon 2002, Roth 2001*), natomiast pozostałe 7 dotyczyło osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX (badania *Serban 2012, Mauser-Bunschoten 2011, Lissitchkov 2011, Lissitchkov 2010, Gascoigne 2004, Knobe 2002, Berntorp 2001*).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BeneFIX względem komparatora spełniających kryteria włączenia do analizy.

W związku z powyższym, możliwe było jedynie zestawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa każdego z leków oddzielnie, bez możliwości ich wzajemnego porównania i tym samym wnioskowania o różnicach pomiędzy rFIX (BeneFIX) i pdFIX. Wynika to z faktu, iż odnalezione publikacje różnią się pod względem metodologicznym, okresów obserwacji oraz włączonej populacji. Na podstawie opisanych powyżej badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu BeneFIX, można wnioskować, że lek ten redukuje częstość występowania krwawień (między innymi krwawień ogółem, poważnych krwawień, krwawień do stawów i krwawień pozastawowych), natomiast ogólna ocena jego skuteczności i satysfakcji z leczenia przez lekarza lub pacjenta jest wysoka.

#### badania pierwotne (porównanie profilaktyki vs leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B)

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 publikacje, które odpowiadają 2 próbom klinicznym – w tym jedno badanie randomizowane (*Valentino 2014*) i jedno badanie obserwacyjne (*Jackson 2014*) w obu badaniach porównywano profilaktykę względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B.

W badaniu randomizowanym *Valentino 2014* roczną częstość występowania krwawień odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej profilaktykę w porównaniu do u chorych stosujących leczenie na żądanie. Dodatkowo w badaniu analizowano również roczną częstość występowania krwawień do stawów, krwawień spowodowanych urazem oraz krwawień spontanicznych. Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść profilaktyki względem leczenia na żądanie.

W badaniu *Jackson 2014* oceniano roczną częstość występowania krwawień, liczbę zajętych stawów oraz roczną częstość występowania krwawień w podgrupach. W badaniu nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnicy pomiędzy ocenianym grupami, co uniemożliwia pełną interpretację wyników.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W analizie Wnioskodawcy ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie badań włączonych do analizy skuteczności.

- rFIX vs pdFIX

#### Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych (DN) u dzieci ogółem wynosiła 8%, ciężkich DN 4,8%. Nie odnotowano natomiast wystąpienia DN zagrażających życiu. W jednym z badań analizowano częstość występowania DN specjalnego zainteresowania: Reakcje alergiczne/nadwrażliwość wystąpiły u 15,8% chorych, wytworzenie inhibitora u 5,3% chorych, brak efektu terapeutycznego u 12% chorych. Spośród innych DN raportowanych u dzieci najczęściej występowała wysypka 4% do 8% chorych oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych 8%, odczyn miejscowy, nasilenie kaszlu, pokrzywka u 4% chorych każde.

W populacji mieszanej stosującej rFIX DN ogółem wystąpiły u 16,1% chorych, nie odnotowano wystąpienia ciężkich DN. Najczęściej raportowanym DN były niewielkie reakcje alergiczne (7,1% chorych). Pozostałe DN występowały z częstością < 2%.

Dla pdFIX dostępne były dane z jednego badania w którym nie odnotowano wystąpienia DN.

#### Zgony

Częstość występowania zgonów oceniano w 2 badaniach, chorzy stosowali rFIX. W populacji dzieci nie odnotowano wystąpienia zgonów. W populacji mieszanej wystąpiły 4 zgony przy czym żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

#### Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem – w jednym z badań wykazano, że w populacji dzieci zdarzenia niepożądane (ZN) wystąpiły u 92% chorych stosujących rFIX. Z kolei w drugim odnotowano, że ZN o co najmniej przypuszczalnym związku z terapią lub o niewiadomym związku z terapią wystąpiły u 17,5% chorych. W populacji mieszanej stosującej rFIX ZN wystąpiły u 31,8% chorych. W populacji dzieci nie odnotowano występowania ZN zagrażających życiu, a u 36% chorych wystąpiły ZN związane z hemofilią. Dane odnośnie pdFIX były dostępne dla populacji mieszanej. ZN ogółem wystąpiły u 78,3% chorych a ZN niezwiązane z leczeniem w zależności od badania i zastosowanego produktu od 32% do 46,7%.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane

W jednym z badań dotyczącym stosowania rFIX w populacji mieszanej wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 21,1% chorych przy czym 2,8% było z całą pewnością, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z terapią. W drugim badaniu wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem wystąpiły u 5,8% chorych.

Dla chorych stosujących pdFIX dostępne były dane z dwóch badań, w których nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

#### Inhibitor FIX

Dane dla populacji dzieci stosujących rFIX wskazują na częstość występowania inhibitora czynnika IX u 3,2% do 4% chorych. U dzieci stosujących pdFIX inhibitor wystąpił u 37,5% chorych – obserwowana różnica prawdopodobnie ma związek z czasem trwania badania, który wynosił 20 lat.

W populacji mieszanej zarówno w badaniach dotyczących stosowania rFIX jak i pdFIX nie odnotowywano występowania inhibitora. Tylko w jednym badaniu, w którym chorzy stosowali pdFIX u jednego chorego odnotowano wystąpienie inhibitora, co stanowiło 0,8% populacji uczestniczącej w badaniu.

- Profilaktyka rFIX vs leczenie na żądanie rFIX

#### Ciężkie działania niepożądane

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

W badaniu Valentino 2014 nie odnotowano występowania ciężkich DN w żadnej z grup. W badaniu wskazano, że u 5 chorych wystąpiły ciężkie ZN – nie wskazano, czy wystąpiły one w czasie stosowania profilaktyki czy leczenia na żądanie, żadne z nich nie było związane z leczeniem.

#### Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia

Nasilenie większości odnotowanych ZN określono jako łagodne do umiarkowanego. W odniesieniu do częstości występowania ZN ogółem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności oraz analizę minimalizacji-kosztów.

Analiza kosztów-żyteczności została wykonana w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania terapii: rekombinowanym czynnikiem IX (rFIX) stosowanym w ramach profilaktyki do 26 r.ż. z rekombinowanym czynnikiem IX (rFIX) stosowanym w ramach profilaktyki do 18 r.ż. i stosowanym w leczeniu na żądanie od 18 do 26 r.ż. wśród pacjentów z hemofilią B.

W analizie kosztów-żyteczności wykazano, że rFIX stosowany w ramach profilaktyki (program lekowy) jest strategią tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu ze stosowaniem rFIX w ramach leczenia na żądanie, a więc wnioskowana technologia w wariacie z perspektywy płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS jest strategią dominującą.

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ i wspólnej) – dawkowanie rFIX w profilaktyce, leczenie na żądanie oraz wartość odzysku czynnika rFIX prowadziły do zmian wniosków z analizy podstawowej: terapia rFIX stosowana w ramach profilaktyki w porównaniu do terapii rFIX stosowanej w ramach leczenia na żądanie z terapii dominującej staje się terapią nieefektywną kosztowo (ICUR>3xPKB per capita). W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wnioskowanie nie ulega zmianie, a ponadto wyniki modelu w wersji z RSS są odporne na niepewność związaną z przyjęciem wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 18 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania rFIX a kosztem stosowania pdFIX w ramach profilaktyki w populacji dzieci do 18 r.ż., perspektywy wspólnej wyniesie: ██████████ zł (bez RSS) i ██████████ (z RSS). Aktualizacja obliczeń uwzględniająca alternatywny koszt komparatora pdFIX, powoduje wzrost różnicy kosztów w analizie minimalizacji do wartości odpowiednio ██████████ zł (bez RSS) i ██████████ (z RSS).

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że testowanie założenia: podanie rFIX w profilaktyce (1 raz w tygodniu) prowadzi do zmiany wniosków z analizy podstawowej: terapia rFIX w porównaniu do terapii pdFIX, z terapii droższej staje się terapią tańszą. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dla testowanych scenariuszy modelu ekonomicznego wskazują na stabilność przyjętych założeń.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX - rFIX (lek BeneFIX) życia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” w następujących wskazaniach:

- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u których dotychczas stosowano czynniki krzepnięcia osoczopochodne,
- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce pierwotnej, u chorych nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi – obecnie rFIX jest refundowany w tej grupie chorych wyłącznie do 18 r. ż
- zapobieganie krwawieniom u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B do 26 r. ż. w profilaktyce wtórnej.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na hemofilię B w wieku do 26 lat.

W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej: 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu BeneFIX w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B” w profilaktyce pierwotnej wtórnej u pacjentów z hemofilią B do 26 r.ż, w porównaniu do prognozowanego scenariusza istniejącego, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym bez RSS (z RSS): ██████████ mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), ██████████ mln zł w 2016 roku oraz ██████████ mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

---

- Aktualizacja obliczeń uwzględniająca alternatywny koszt komparatora pdFIX, powoduje wzrost kosztów inkrementalnych do bez RSS (z RSS): [ ] [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu minimalnym bez RSS (z RSS): [ ] [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty);
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS (z RSS): [ ] [ ] mln zł w 2015 roku (marzec - grudzień), [ ] [ ] mln zł w 2016 roku oraz [ ] [ ] mln zł w 2017 roku (styczeń - luty).

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 11 pozytywnych (w tym dwie pozytywne z ograniczeniami) rekomendacji klinicznych: MASAC 2014, WFH 2013, UKHCDO 2012/2011/2008, BCSH 2011, PTHiT 2008, EAHAD 2008, RFVE 2008, AHCDO 2006, RCHM 2001 dotyczących leczenia hemofilii B. Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie rekombinowanego czynnika IX (rFIX) krzepnięcia, w ramach leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią B. Pomimo, iż wzrost stężenia czynnika IX w krwioobiegu biorcy po podaniu rFIX jest mniejszy niż po podaniu czynnika osoczopochodnego, rekombinowany czynnik IX zapewnia przewagę bezpieczeństwa w zakresie ryzyka zakażenia wirusowego i stanowi leczenie z wyboru hemofilii B.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania rekombinowanego czynnika IX w leczeniu hemofilii B.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

1. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018;
2. 78. Shapiro A.D., Di Paola J., Cohen A., i.in., The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B, *Blood* 2005, 105 (2) (pp 518-525);
3. Berntorp E., Astermark J., Baghaei F., i.in., Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment, *Haemophilia*. 2012 Mar;18(2):158-65;
4. Berntorp E., Keeling D., Makris M., i.in., A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use, *Haemophilia* 2012, 18 (4) (pp 503-509);
5. Berntorp E., Petrini P., Dockter G., i.in., An approach to study the viral safety of plasma-derived products in previously treated, non-infected patients, *Haemophilia* 2001, 7 (4) (pp 360-363);
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000139/WC500020390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf);
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinin P 1200,  
<http://www.imed.com.pl/images/pdf/BerininPSPC20.12.2011.pdf>;
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinin P Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH, Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine, <http://www.urpl.gov.pl/drugs/6369573>;
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mononine;  
<http://www.imed.com.pl/images/pdf/Mononine500SPC12.10.2011.pdf>;
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Octanine [http://urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-04-19\\_230\\_pl\\_spc\\_230spc\\_pl07a\\_2013\\_03\\_05\\_final.pdf](http://urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-04-19_230_pl_spc_230spc_pl07a_2013_03_05_final.pdf);
11. Chowdary P., Dasani H., Jones J.A.H., i.in., Recombinant factor IX (BeneFix) by adjusted continuous infusion: A study of stability, sterility and clinical experience, *Haemophilia* 2001, 7 (2) (pp 140-145);
12. Ewenstein B.M., Joist J.H., Shapiro A.D., i.in., Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B, *Transfusion*. 2002, Feb;42(2):190-7;
13. Franchini M., Makris M., Santagostino E., i.in., Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand s disease: a systematic review of prospective studies, *Haemophilia* (2012), 18, e164–e172;
14. Gascoigne E.W., Dash C.H., Harman C., Wilmot D., A retrospective survey on the safety of Replenine, a high-purity factor IX concentrate, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004, 13 (3) (pp 187-195);  
<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/764-zlc-232-2014/3454-232-2014-zlc>;
15. Jackson SC, Yang M, Minuk L, i.in., Patterns of tertiary prophylaxis in Canadian adults with severe and moderately severe haemophilia B., *Haemophilia*. 2014 Mar 3. doi: 10.1111/hae.12391;
16. Klukowska A.: Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem, *Acta Haematologica Polonica* 2011, nr 3, str. 415–424;
17. Knobe K.E., Sjorin E., Tengborn L., i.in., Inhibitors in the Swedish population with severe haemophilia A and B: A 20-year survey, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2002, 91 (8) (pp 910-914);
18. Lambert T., Recht M., Valentino L.A., i.in., Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B, *Haemophilia* 2007, 13(3), 233-43;
19. Lissitchkov T., Matysiak M., Zaviłska K., i.in., Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine®) and a recombinant factor IX (BeneFIX®) in patients with severe haemophilia B, *Haemophilia*. 2013, Sep;19(5):674-8;
20. Lissitchkov T., Matysiak M., Zaviłska K., i.in., A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine, a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B, *Haemophilia* 2011, 17 (4) (pp 590-596);
21. Lissitchkov T., Matysiak M., Zaviłska K., i.in., An open clinical study assessing the efficacy and safety of Factor IX Grifols, a high-purity Factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B, *Haemophilia* 2010, 16 (2) (pp 240-246);
22. Mauser-Bunschoten E.P., Kleine Budde I., Lopaciuk S., i.in., An ultrapure plasma-derived monoclonal antibody-purified factor IX concentrate (Nonafact), results of phase III and IV clinical studies, *Haemophilia* 2011, 17 (3) (pp 439-445);
23. Monahan P.E., Liesner R., Sullivan S.T., i.in., Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B, *Haemophilia* 2010, 16 (3) (pp 460-468);
24. National Hemophilia Foundation for all bleeding and clotting disorders, MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other;
25. Noone D., O'Mahony B., van Dijk J.P., Prihodova L., A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries., *Haemophilia* 2013. 19 (1) (pp 44-50);

27. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;
28. Pismo NFZ z dnia 17.10.2014 i z dnia 24.07.2012;
29. Poon M.C., Lillcrap D., Hensman C., i.in., Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study, *Thromb Haemost.* 2002, Mar;87(3):431-5
30. PSUR (ang. Periodic Safety Update Report) – okresowy raport o bezpieczeństwie;
31. Rodziewicz J.: Właściwości lecznicze i bezpieczeństwo stosowania leków rekombinowanych, *Czasopismo aptekarskie*, nr 10, 2009;
32. Roth D.A., Kessler C.M., John Pasi K., i.in., Human recombinant factor IX: Safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates, *Blood* 2001, 98 (13) (pp 3600-3606);
33. Serban M., Skotnicki A.B., Colovic M., i.in., Clinical efficacy, safety and pharmacokinetic properties of the plasma-derived factor IX concentrate Haemonine in previously treated patients with severe haemophilia B, *Haemophilia* 2012, 18 (2) (pp 175-181);
34. Szczeklik A. (red.): *Interna Szczeklika - podręcznik chorób wewnętrznych. Choroby układu krwiotwórczego.* Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2013, s. 1762-1764;
35. The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, A Guide to the Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII and Factor IX, <http://www.ahcdc.ca/documents/InhibitorGuide2010.pdf>;
36. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate, <http://www.bcshguidelines.com/documents/ NeonatalGuidelineFinalNov2010.pdf>;
37. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate, <http://www.bcshguidelines.com/documents/ NeonatalGuidelineFinalNov2010.pdf>;
38. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, i.in., Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects., *Haemophilia*. 2014 Jan 13. doi: 10.1111/hae.12344;
39. White G., Shapiro A., Ragni M., i.in., Clinical evaluation of recombinant factor IX, *Seminars in Hematology* 1998 35(2) Suppl 2, 33-8;
40. Windyga J., Chojnowski., Klukowska A.: Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39, Nr 3, str. 565–579
41. Windyga J., Chojnowski., Klukowska A.: Zasady postępowania w hemofilii A i B. Część I. *Acta Haematologica Polonica* 2008, nr 3, str. 537–564;
42. Windyga J.: Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, Nr 2, str. 183–199;
43. Windyga J.: Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, Nr 2, str. 183–199;
44. World Federation of Hemophilia, Guidelines for the management of hemophilia, *Haemophilia* 2012, 1 – 47;

#### Analiza ekonomiczna oraz wpływu na budżet

1. Kominukat DGL *Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2014)* <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>;
2. Kominukat DGL *Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2013)* <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>;
3. Knobe K., Berntorp E., *Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation and management*, *Journal of Comorbidity* 2011, 1(1), pp. 51-59;
4. Lippert B., Berger K., Berntorp E. i in., *Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment*, *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2005, 16(7), pp. 477-485;
5. Miners A., Sabin C., Tolley K. i in., *Pharmacoeconomics* 2002, 20(11), pp. 759-774;
6. Noone D., O'Mahony B., Van Dijk J. i in., *A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries*, *Haemophilia* 2013, 19(1), pp. 44-50;
7. Ogden C.L., Fryar C.D., Carroll M.D., i in., *Mean body weight, height, and body mass index*, *United States 1960-2002*, 2004 Oct 27; (347): 1-17;
8. Projekt Programu Lekowego Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-D 66, D 67);
9. Statystyki JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
10. Takedani H., *Total joint arthroplasty for Hemophilia, Arthroplasty - Update*, Prof. Plamen Kinov (Ed.), ISBN: 978-953-51-0995-2, *InTech*, DOI: 10.5772/53232;
11. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.);
12. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135;
13. Valentino L., Rusen L., Elezovic I. i in., *Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects*, *Haemophilia* 2014, 20(3), pp. 1-9;

14. Van Dijk K., Fisher K., Van der Bom J. i in., *Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands*, British Journal of Haematology 2005, 130(1), pp.107-102;
15. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
16. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, z późniejszymi zmianami.

## 14. Załączniki

1. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.0. Warszawa, 26 czerwca 2014 r.
2. [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.1. Warszawa, 3 października 2014 r.
3. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.0. Warszawa, 25 czerwca 2014 r.
4. [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. MAHTA Sp. z o.o. Wersja 1.0. Warszawa, 25 czerwca 2014 r.
5. BeneFIX (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia. Aneks do raportu HTA. Wersja 1.0
6. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej dla stanu klinicznego Hemofilia B oraz koncentratu czynnika IX krzepnięcia krwi – preparat BeneFIX (Nonacogum alfa).
7. W wyniku przeglądu systematycznego AOTM zidentyfikowano następujące badania (nieuwzględnione w analizie Wnioskodawcy), w których m.in. analizowano właściwości farmakokinetyczne rekombinowanego i osoczopochodnego czynnika IX:
  - *Lissitchov 2013* – badanie porównujące właściwości farmakokinetyczne pdFIX (preparat AlphaNine) i rFIX (preparat BeneFIX) u pacjentów z hemofilią B.
  - *Martorell 2009* – badanie opisowe (opis serii przypadków) analizujące odzysk rFIX oraz porównujące odzysk rFIX i pdFIX u pacjentów z hemofilią B.
  - *Ewenstein 2002* – badanie krzyżowe porównujące właściwości farmakokinetyczne osoczopochodnych i rekombinowanych koncentratów FIX u uprzednio leczonych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B.
  - *Chowdary 2001* – badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ciągłej infuzji rekombinowanego czynnika IX (BeneFix).
  - *White 1998* – do opracowania włączono dwa badania 1) ocena porównawcza właściwości farmakokinetycznych rFIX i pdFIX (*White 1998*); ocena skuteczności i bezpieczeństwa rFIX u pacjentów z hemofilią B (*White 1997*).

Wyniki wraz z opisem metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

### Lissitchov 2013

#### Cel

Porównanie właściwości farmakokinetycznych pdFIX (preparat AlphaNine) i rFIX (preparat BeneFIX).

#### Materiał i metoda

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowa (5 ośrodków z Polski i Bułgarii), bez zaślepienia i bez randomizacji, próba kliniczna.

Badanie składało się z dwóch etapów: badania pierwotnego (ocena skuteczności, bezpieczeństwa i właściwości farmakokinetycznych pdFIX) i badania uzupełniającego (ocena właściwości farmakokinetycznych pdFIX).

W ramach badania pierwotnego oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i właściwości farmakokinetyczne preparatu AlphaNine (Grifols Biopreparaty Inc) jako terapii zastępczej u 25 wcześniej leczonych pacjentów w

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

wieku  $\geq 12$  lat z ciężką dziedziczną hemofilią B (aktywności FIX  $\leq 2\%$ ), wyniki dla tej oceny zostały opisane we wcześniejszych doniesieniach.

Po 12-miesięcznym okresie regularnego leczenia preparatem AlphaNine pacjentów uczestniczących w badaniu pierwotnym rekrutowano do badania uzupełniającego, w ramach którego otrzymywali jedynie preparat BeneFIX (Pfizer Inc), w celu porównania właściwości farmakokinetycznych preparatu BeneFIX z AlphaNine – z uwzględnieniem tych samych kryteriów włączenia. Ostatecznie do badania uzupełniającego włączono 22 pacjentów (3 w wieku 15-17 oraz 19 w wieku 19-45 lat).

Pacjenci byli wykluczani z badania w przypadku rozwoju inhibitorów (poziom  $>0,5$  BU), ciągłego krwawienia, wystąpienia nadwrażliwości na substancje czynne ocenianych preparatów, rozwoju stanu chorobowego mogącego wpływać na ostateczne wnioski.

W ramach badania pierwotnego wykonano dwa pomiary właściwości farmakokinetycznych dla AlphaNine (pomiar 1 na początku leczenia i pomiar 2 po 6 miesiącach), pojedyncza dawka dla pdFIX: w bolusie – 65-75 j.m./kg podawana w odstępach tygodniowych. W ramach badania uzupełniającego po podaniu pacjentom dożylnie 65-75 j.m./kg rFIX dokonano jednego pomiaru właściwości farmakokinetycznych BeneFIX.

Ocena parametrów farmakokinetycznych obejmowała: pomiar odzysk FIX in vivo w osoczu (wzrost czynnika IX – j.m./dl na j.m./kg mc.) – oznaczano w ciągu pierwszej godziny po podaniu koncentratu; AUC = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu od zera do ostatniego mierzalnego stężenia;  $t^{1/2}$  = czas półtrwania, CL = klirens; MRT = średni czas przebywania w organizmie.

Wyniki

Wyjściowa aktywność FIX u większości pacjentów wynosiła  $<2\%$ . Pacjenci przyjmowali koncentraty FIX w dawce 70,2 j.m/kg (zakres: 61,5-75,0).

Rezultaty porównania właściwości farmakokinetycznych były następujące:

- odzysk in vivo (IVR) (za 1 j.m./kg koncentratu) wyniósł ( $\pm$ SD)  $1,3 \pm 0,4$  j.m./dl dla pdFIX oraz  $1,0 \pm 0,3$  j.m./dl dla rFIX – różnice istotne statystycznie (IS), ( $P < 0,01$ ).
- końcowy czas półtrwania, czas przebywania w organizmie, pole pod krzywą, klirens oraz objętość dystrybucji dla preparatu BeneFIX (rFIX) wyniosły odpowiednio dla parametrów ( $\pm$ SD):  $36,0 \pm 12,8$  h;  $39,3 \pm 13,9$  h;  $1631 \pm 467$  j.m. x h/dl;  $0,046 \pm 0,01$  dl/godz./kg mc.) oraz  $1,75 \pm 0,52$  kg/dl - nie wykazano IS różnic dla porównania pdFIX oraz rFIX, aczkolwiek w przypadku preparatu BeneFIX uzyskano wyższe niż oczekiwano wartości odzysku i niższe niż oczekiwano wartości klirensu.

**Tabela 82. Podsumowanie analizy parametrów farmakokinetycznych dla AlphaNine oraz BeneFIX**

| Parametr  | AlphaNine (pdFIX) n= 25 | BeneFIX (rFIX) n= 22 |
|---|-------------------------|----------------------|
| Odzysk, wzrost czynnika IX (j.m./dl na j.m./kg mc.) | $1,30 \pm 0,4$          | $1,00 \pm 0,3$       |
| Czas półtrwania ( $t^{1/2}$ ) (h)                   | $32,7 \pm 7,4$          | $36,0 \pm 12,8$      |
| Pole pod krzywą (AUC) (j.m. x godz./dl)             | $1684 \pm 425$          | $1631 \pm 467$       |
| Klirens (dl/h/kg mc.)                               | $0,042 \pm 0,01$        | $0,046 \pm 0,01$     |
| Średni czas pozostawania leku w ustroju (MRT) (h)   | $31,7 \pm 6,4$          | $39,3 \pm 13,9$      |
| Objętość dystrybucji (kg/dl)                        | $1,34 \pm 0,42$         | $1,75 \pm 0,52$      |

Rezultaty poszczególnych parametrów przedstawiono w zakresach – SD (odchylenie standardowe)

Wnioski autorów

Porównywane koncentraty wykazywały porównywalny czas półtrwania, ale odzysk był IS wyższy dla pdFIX niż dla rFIX. Obserwowana różnica może wpływać na potrzebę stosowania różnych dawek koncentratów osoczopochodnych i rekombinowanych.

Martorell 2009

Cel

Analiza porównawcza odzysku rekombinowanego oraz osoczopochodnego czynnika IX w oparciu o praktykę kliniczną.

Materiał i metoda

Pod względem metodologicznym jest to badanie opisowe (opis serii przypadków) porównujące odzysk rFIX i pdFIX u pacjentów z hemofilią B.

Dane poszczególnych przypadków klinicznych (n=23, pacjenci z hemofilią B leczeni rFIX), które posłużyły do dalszej analizy porównawczej zebrano w Szpitalu Uniwersyteckim Vall d'Hebron w Barcelonie, Hiszpanii w okresie od czerwca 2001 r. do kwietnia 2008 r.

Po uzyskaniu wartości nt. odzysku rFIX u 23 pacjentów (łącznie u tych pacjentów wykonano 32 pomiary ocenianych parametrów), autorzy opracowania porównali wyniki obserwacji własnych z historycznymi danymi (pochodzącymi z historii chorób) nt. odzysku pdFIX u 10 pacjentów. Do porównania odzysku rFIX i pdFIX z obu grup wybrano pacjentów charakteryzujących się zbliżonym stanem zdrowia i schematem dawkowania FIX.

Wyniki

Mediana wieku 23 pacjentów leczonych rFIX wyniosła 34,0 lata (zakres 10-67 lat), mediana masy ciała 76,0 kg (zakres 44-97 kg). Pacjenci nie mieli dowodów obecności inhibitora w teście Bethesda. Dziesięciu



we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

pacjentów miało bazowy poziom FIX <2 j.m./dl, dwóch 2-5 j.m./dl, dziewięciu >5 j.m./dl). Średni odzysk rFIX u 23 pacjentów wyniósł  $0,98 \pm 0,19$  (mediana 0,98, zakres: 0,62-1,38) j.m./dl na j.m./kg – tabela poniżej.

**Tabela 83. Charakterystyka pacjentów oraz wyniki oceny odzysku rFIX**

| Pacjent | Wyjściowa aktywność FIX (j.m./dl) | Liczba pomiarów | Wiek (lata) | Wskazanie                              | Status krwawienia | Dawka rFIX (j.m./kg) | Aktywność FIX po infuzji rFIX (j.m./dl) | Odzysk (j.m./dl na j.m./kg) |
|---------|-----------------------------------|-----------------|-------------|--|-------------------|----------------------|---|-----------------------------|
| 1       | <2                                | 2               | 10          | Pierwotna profilaktyka                 | Brak krwawienia   | 22,7                 | 2,6                                     | 0,83                        |
|         |                                   |                 | 10          | Pierwotna profilaktyka                 | Brak krwawienia   | 22,7                 | 3,1                                     | 1,33                        |
| 2       | <2                                | 1               | 19          | Wtórna profilaktyka                    | Brak krwawienia   | 33,3                 | 1,8                                     | 0,87                        |
| 3       | <2                                | 1               | 20          | Przed zabiegiem                        | Brak krwawienia   | 62,5                 | 1,2                                     | 0,70                        |
| 4       | <2                                | 1               | 20          | Wtórna profilaktyka                    | Brak krwawienia   | 39,0                 | 2,7                                     | 0,80                        |
| 5       | <2                                | 2               | 26          | Wtórna profilaktyka                    | Brak krwawienia   | 51,3                 | 1,0                                     | 0,62                        |
|         |                                   |                 | 27          | Leczenie                               | Drobne krwawienia | 51,3                 | 1,5                                     | 0,75                        |
| 6       | <2                                | 2               | 34          | Wtórna profilaktyka                    | Brak krwawienia   | 41,9                 | 2,0                                     | 0,88                        |
|         |                                   |                 | 34          | Przedinwazyjna procedura diagnostyczna | Brak krwawienia   | 52,4                 | 1,0                                     | 0,94                        |
| 7       | <2                                | 1               | 37          | Wtórna profilaktyka                    | Brak krwawienia   | 46,2                 | 1,0                                     | 0,78                        |
| 8       | <2                                | 2               | 51          | Przedinwazyjna procedura diagnostyczna | Brak krwawienia   | 35,3                 | 1,0                                     | 1,28                        |
|         |                                   |                 | 52          | Przedinwazyjna procedura diagnostyczna | Brak krwawienia   | 37,5                 | 3,4                                     | 0,70                        |
| 9       | <2                                | 1               | 52          | Przed zabiegiem stomatologicznym       | Brak krwawienia   | 41,2                 | 1,3                                     | 1,01                        |
| 10      | <2                                | 2               | 65          | Leczenie                               | Drobne krwawienia | 56,3                 | 1,0                                     | 1,10                        |
|         |                                   |                 | 67          | Przed zabiegiem stomatologicznym       | Brak krwawienia   | 42,9                 | 0,9                                     | 1,02                        |
| 11      | 2-5                               | 1               | 27          | Przed zabiegiem stomatologicznym       | Brak krwawienia   | 46,9                 | 4,3                                     | 0,91                        |
| 12      | 2-5                               | 2               | 30          | Przed zabiegiem stomatologicznym       | Brak krwawienia   | 41,2                 | 3,0                                     | 1,14                        |
|         |                                   |                 | 30          | Przed zabiegiem stomatologicznym       | Brak krwawienia   | 58,8                 | 2,0                                     | 0,97                        |
| 13      | >5                                | 1               | 18          | Przed zabiegiem                        | Brak krwawienia   | 93,8                 | 16,5                                    | 0,93                        |
| 14      | >5                                | 1               | 20          | Przed zabiegiem                        | Brak krwawienia   | 66,7                 | 34,0                                    | 1,20                        |
| 15      | >5                                | 1               | 20          | Leczenie                               | Drobne krwawienia | 30,8                 | 7,0                                     | 0,94                        |
| 16      | >5                                | 1               | 24          | Przed zabiegiem                        | Brak krwawienia   | 67,6                 | 13,0                                    | 1,12                        |
| 17      | >5                                | 1               | 33          | Leczenie                               | Drobne krwawienia | 41,1                 | 8,0                                     | 1,34                        |
| 18      | >5                                | 2               | 34          | Przed zabiegiem stomatologicznym       | Brak krwawienia   | 30,5                 | 16,0                                    | 0,79                        |
|         |                                   |                 | 34          | Przed zabiegiem stomatologicznym       | Brak krwawienia   | 45,8                 | 23,0                                    | 1,05                        |
| 19      | >5                                | 2               | 37          | Przed zabiegiem                        | Brak krwawienia   | 61,9                 | 9,9                                     | 1,04                        |
|         |                                   |                 | 41          | Przed zabiegiem                        | Brak krwawienia   | 64,5                 | 13,8                                    | 1,38                        |
| 20      | >5                                | 1               | 43          | Przed zabiegiem                        | Brak krwawienia   | 53,8                 | 20,0                                    | 1,04                        |
| 21      | >5                                | 2               | 44          | Przed zabiegiem                        | Brak krwawienia   | 40,0                 | 21,0                                    | 1,00                        |
|         |                                   |                 | 44          | Przedinwazyjna procedura diagnostyczna | Brak krwawienia   | 33,3                 | 20,0                                    | 1,05                        |
| 22      | >5                                | 1               | 48          | Przedinwazyjna procedura diagnostyczna | Brak krwawienia   | 20,0                 | 53,0                                    | 1,04                        |
| 23      | >5                                | 1               | 54          | Leczenie                               | Drobne krwawienia | 25,1                 | 36,7                                    | 0,87                        |
| Mediana |                                   |                 | 34,0        |  |                   | 42,4                 | 3,3                                     | 0,98                        |
| Zakres  |                                   |                 | 10-67       |  |                   | 20,0-93,8            | 0,9-53,0                                | 0,62-1,38                   |

Retrospektywna analiza porównawcza odzysku koncentratów rekombinowanego i osoczopochodnego u wybranych na potrzeby niniejszego porównania pacjentów charakteryzujących się zbliżonym stanem zdrowia i schematem dawkowania FIX wskazuje na przewagę preparatu osoczopochodnego – odpowiednio wartości dla odzysku pdFIX i rFIX wyniosły – SD:  $1,26 \pm 0,35$  vs  $0,96 \pm 0,22$  j.m./dl na j.m./kg,  $p = 0,002$ .

### Ewenstein 2002

#### Cel

Analiza właściwości farmakokinetycznych osoczopochodnych i rekombinowanych koncentratów FIX u uprzednio leczonych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hemofilię B.



## Materiał i metoda

Pod względem metodologicznym jest to podwójnie zaślepienie badanie krzyżowe (*cross-over study*).

Wcześniej leczeni pacjenci otrzymywali w naprzemiennych seriach pdFIX (Mononine, N= 43) i rFIX (BeneFix, N= 43) w dawce (wlew bolus) 50 j.m./kg. Poziom FIX był mierzony 48 godzin po podaniu koncentratu.

Kryteria włączenia do badania obejmowały wiek >5 lat, kliniczną rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką hemofilię B, uprzednio stosowane leczenie każdym rodzajem koncentratu FIX (co najmniej 15 dni ekspozycji w przypadku ciężkiej hemofilii B), brak wykrywalnego inhibitora FIX w momencie włączenia do badania i udokumentowany HIV, HAV, HBV i HCV status serologiczny.

Kryteria wykluczenia obejmowały nabyte lub wrodzone skazy krwotoczne inne niż hemofilia B, A stężenie ALT 2,5 razy większe niż górna granica normy, niewłaściwy czas protrombinowy (zdefiniowany jako >2,5 sek. powyżej górnej granicy normy), liczba płytek krwi <100000/ml oraz natychmiastowa potrzeba pierwotnej / wtórnej profilaktyki lub zabiegu chirurgicznego.

Mediana wieku chorych wynosiła 18,5 roku (zakres 7-75). W przypadku 14 pacjentów (37%) stwierdzono ciężką hemofilię B, natomiast 21 pacjentów (55%) miało umiarkowaną hemofilię B. Trzydzieści siedem z 38 pacjentów (97%) otrzymywało 48,3 do 50,8 j.m./kg.

Ocena właściwości farmakokinetycznych – pierwszorzędownym punktem końcowym był stopień odzysku in vivo z pdFIX i rFIX (dla każdego koncentratu średni maksymalny poziom FIX w osoczu mierzono w 15 minut po wlewie). Dodatkowo analizowano długość czas półtrwania ( $t^{1/2}$ ).

Tabela 84. Charakterystyka pacjentów dla populacji analizowanej pod względem stopnia odzysku in vivo (n =38)

|  | n  | (%) |
|--|----|-----|
| Wiek (lata): mediana: 18,5; zakres: 7-75 |    |     |
| <16                                      | 16 | 42  |
| 16-40                                    | 14 | 37  |
| 41-65                                    | 7  | 18  |
| >65                                      | 1  | 3   |
| Aktywność FIX w osoczu                   |    |     |
| <1%                                      | 14 | 37  |
| 1-5%                                     | 21 | 55  |
| >5%                                      | 3  | 8   |

## Wyniki

Średni ( $\pm$  SD) odzysk, obliczony od szczytowego poziomu w pierwszej godzinie, był IS większy [1,71 ( $\pm$  0,73) j.m./dl na j.m./kg] dla pdFIX w porównaniu z [0,86 ( $\pm$  0,31) j.m./dl na j.m./kg] dla rFIX ( $p \leq 0,0001$ ).

Trzydziestu sześciu z 38 pacjentów (94,7%) miało odzysk większy niż 1,0 j.m./dl na j.m./kg po wlewie pdFIX. Natomiast po infuzji rFIX, zaledwie 12 pacjentów (31,6%) miało odzysk większy niż 1,0 j.m./dl na j.m./kg z kolei 3 chorych (7,9%) miało odzysk mniejszy niż 0,5 j.m./dl na j.m./kg.

Odzysk pdFIX w osoczu pozostał 2,1-krotnie wyższy w porównaniu z rFIX w każdym z trzech punktów czasowych (4, 24, i 48 h).

Okres półtrwania ( $T^{1/2}$ ) dla pdFIX wyniósł 14,9h (zakres: 7,2-22,7) w porównaniu z 16,8h (zakres: 10,8-26,1) dla rFIX – mierzony w 4, 24 i 48 godzinie po podaniu FIX u 28 badanych pacjentów. Jednakże obserwowana różnica (1,84h; CI, 0,4–4,08) nie była IS ( $p = 0,10$ ).

## Chowdary 2001

### Cel

Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ciągłej infuzji rekombinowanego czynnika IX (rFIX; BeneFix).

### Materiał i metoda

Pod względem metodologicznym jest to badanie obserwacyjne, jednoramienne.

Sześciu pacjentów z hemofilią B otrzymywało siedem wlewów rFIX w okresie 12 miesięcy na zabezpieczenie zabiegów operacyjnych lub w leczeniu ciężkich krwawień.

Poszczególne dawki rFIX podawano do osiągnięcia z góry określonego poziomu FIX w osoczu (50- 100 j.m./dl w zależności od sytuacji klinicznej), przy założeniu odzysku na poziomie 0,8 j.m./dl na j.m./kg.

Infuzję rFIX w tempie 5 j.m./k/h podawano bezpośrednio przed zabiegiem lub w okresie pooperacyjnym.

Aktywność FIX badano 2-3 razy na dzień w dniu zabiegu, a następnie raz lub dwa razy dziennie.

Pacjentów monitorowano klinicznie pod względem wystąpienia objawów krwawienia, reakcji alergicznych, zakrzepowego zapalenia żył w miejscu infuzji oraz wszelkich działań niepożądanych, takich jak zakrzepica żylna.

## Wyniki

we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

Pięciu pacjentów otrzymywało FIX do planowych operacji, jeden pacjent otrzymał dwie dawki FIX w przebiegu silnego, nawracającego krwiaka w mięśniu czworogłowym.

W ocenie badacza we wszystkich przypadkach hemostaza była doskonała.

W wyniku podawania rFIX uzyskano pożądaną poziom FIX w osoczu (50-100 j.m./dl).

Klirens (współczynnik oczyszczania - objętość osocza całkowicie oczyszczonego z danej substancji w jednostce czasu) FIX obliczono codziennie – w pierwszym dniu wyniósł 4,2 i 11,4 ml/kg/h i obniżał się u wszystkich pacjentów w trakcie infuzji rFIX.

Odzysk rFIX w 6 analizowanych przypadkach wyniósł od 0,79-2,6 j.m./dl na j.m./kg.

Poniższa tabela przedstawia wagę masy ciała (kg) i wyjściowy poziom czynnika IX krzepnięcia krwi w osoczu u sześć pacjentów z hemofilią B, którzy w ramach badania otrzymywali ciągły wlew preparatu BeneFIX. Dodatkowo podano wskazania do ciągłego wlewu, długości infuzji i całkowite zużycia FIX. Ponadto podano działania niepożądane i wyniki hemostatyczne.

Tabela 85. Charakterystyka pacjentów i wyniki badania

| Numer pacjenta | Waga (kg) | Wyjściowy poziom FIX w osoczu (j.m./dl) | Wyjściowe wskazanie                        | Odzysk (j.m./dl na j.m./kg) | Dawkowanie rFIX (dni) | Łączna liczba infuzji rFIX (j.m./pacjenta) | Dodanie heparyny | Hemostaza | DN            |
|----------------|-----------|---|--|-----------------------------|-----------------------|--|------------------|-----------|---------------|
| 1              | 80        | 17                                      | Obrzezanie                                 | 2,6                         | 3                     | 12000                                      | Tak              | Znakomita | Brak          |
| 2              | 94        | 6                                       | Wycięcie migdałków                         | 1,6                         | 5                     | 30000                                      | Nie              | Znakomita | Zapalenie żył |
| 3              | 75        | 3                                       | Witrektomia                                | 0,79                        | 8                     | 64000                                      | Nie              | Znakomita | Zapalenie żył |
| 4              | 60        | 3                                       | Otorbione krwawienia mięśnia czworogłowego | N/A                         | 9                     | 52000                                      | Tak              | Znakomita | Brak          |
| 4              | 60        | 3                                       | Otorbione krwawienia mięśnia czworogłowego | 0,79                        | 10                    | 60000                                      | Tak              | Znakomita | Brak          |
| 5              | 84        | 20                                      | Haemarrhoidectomia                         | 1,37                        | 3                     | 8500                                       | Tak              | Znakomita | Brak          |
| 6              | 75        | 8                                       | Całkowita wymiana stawu biodrowego         | 0,79                        | 5                     | 22000                                      | Tak              | Znakomita | Brak          |

DN – działania niepożądane; N/A – nie dostępny; Haemarrhoidectomia – usuwanie guzków krwawniczych, żyłaków obdymnicznych

### White 1998

#### Cel

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa i skuteczności rekombinowanego czynnika IX (rFIX) u pacjentów wcześniej leczonych / nieleczonych z hemofilią B.

#### Materiał i metoda

W ramach przeglądu włączono dwa badania: ocena porównawcza właściwości farmakokinetycznych rFIX i pdFIX; ocena kliniczna (skuteczności i bezpieczeństwa) rFIX u pacjentów hemofilią B.

- rFIX vs pdFIX

Podwójnie zaślepienie badanie krzyżowe z randomizacją. Ocena porównawcza farmakokinetyki dla rFIX i pdFIX została przeprowadzona u 11 pacjentów z hemofilią B, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę – 50 j.m./kg rFIX lub pdFIX.

- rFIX

Bdanie jednoramienne oceniające skuteczność leczenia krwawień i bezpieczeństwo rFIX u 56 uprzednio leczonych pacjentów (46 z ciężką hemofilią B – <1% aktywność czynnika IX i 10 pacjentów z umiarkowaną hemofilią B – 1% do 5% aktywność IX). Mediana wieku wyniosła 22 lata (zakres: 4-56). Pacjenci byli uprzednio leczeni pdFIX.

#### Wyniki

- rFIX vs pdFIX

Profile farmakodynamiczne dwóch ocenianych czynników były podobne. Nie stwierdzono IS różnic między rFIX i pdFIX dla czasu półtrwania.

Odnotowano IS różnice w odzyskiwaniu FIX w osoczu. U 13 pacjentów odzysk in vivo po infuzji rFIX był

o 28% niższy od odzysk przy użyciu wysoce oczyszczonego pdFIX.

W przypadku rFIX wartości uzyskane dla odzysku i czasu półtrwania po 6 i 12 miesiącach nie uległy zmianie.

Farmakokinetyczna / farmakodynamiczna analiza wskazuje na wysoką korelację ( $r = 0,97$ ) między aktywnością czynnika krzepnięcia IX i właściwościami rFIX.

Tabela 86. Porównanie parametrów farmakokinetycznych rFIX i wysoce osoczowego rFIX u 11 pacjentów z hemofilią B

| Interwencja | Aktywność FIX |                       |                       | $A_{\max}$<br>(j.m./dl) | MRT<br>(h) | $AUC_{0-\infty}$<br>(j.m. x h/dl) |
|-------------|---------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|------------|-----------------------------------|
|             | $T^{1/2}$     | Odzysk <i>in vivo</i> |                       |                         |            |                                   |
|             |               | %                     | j.m./dl na<br>j.m./kg |                         |            |                                   |
| rFIX        | 18,1 ± 5,1    | 37,8 ± 14,0           | 0,8 ± 0,3             | 38,5 ± 13,7             | 24,9 ± 6,3 | 547,9 ± 91,6                      |
| pdFIX       | 17,7 ± 5,3    | 52,6 ± 12,4           | 1,2 ± 0,3             | 62,2 ± 13,8             | 23,4 ± 5,6 | 928,1 ± 191,1                     |

$A_{\max}$  – maksymalna aktywność;  $AUC_{0-\infty}$  = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu od zera do ostatniego mierzalnego stężenia;  $t^{1/2}$  = czas półtrwania; MRT = średni czas przebywania w organizmie.

- rFIX

Leczenie krwawień dostawowych – łącznie w trakcie badania wystąpiło 1 070 krwotoków wymagających 1 514 infuzji rFIX. Dawki rFIX wykorzystywane w badaniu wahały się od 6,5 do 125,5 j.m./kg. Spośród 1070 krwawień, 854 (80%) ustąpiło po jednym wlewie rFIX.

Osiemdziesiąt siedem procent (N = 1313) z 1514 wlewów rFIX zostało ocenionych w ramach samooceny pacjentów lub klinicznej ewaluacji, jako doskonałe lub dobre kliniczne reakcje zmniejszające krwawienia.

#### Wnioski

Wyniki przedstawione w niniejszym opracowaniu doświadczeń klinicznych rFIX potwierdzają jego bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów z hemofilią B.

Badania wskazują, że rFIX jest skuteczny w zwalczaniu krwotoków w ramach profilaktyki i leczenia okołozabiegowego.

Dawki rFIX stosowane w leczeniu krwotoków są przeciętnie o 20% wyższe niż dla produktów osoczopochodnych – w przypadku zwiększenia poziomu aktywności czynnika IX krążącego w osoczu o każdy 1% na j.m.

Wyniki z badań wykazały, że rFIX jest bezpieczny. Jego wielokrotne podawanie w wysokich dawkach jest związane z nielicznymi, na ogół łagodnymi i przemijającymi działaniami niepożądanymi.

Brak dowodów na przenoszenie przez rFIX do ludzkiej krwi dowolnych patogenów.