



IGNORANTIA NOCET

# BeneFIX<sup>®</sup> (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B do 26 roku życia

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO I ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Pfizer Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 26 czerwca 2014 roku

Osoby do kontaktu:



**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Problem zdrowotny – hemofilia B .....</b>	<b>18</b>
3.1. Populacja docelowa .....	18
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	18
3.3. Epidemiologia .....	20
3.4. Etiologia i patomechanizm .....	20
3.5. Objawy .....	21
3.6. Rozpoznanie .....	23
3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	24
3.8. Leczenie .....	25
3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia hemofilii B .....	29
3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu hemofilii B .....	40
3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia hemofilii B .....	41
3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu hemofilii B .....	47
3.8.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce – opis programu lekowego.....	49
<b>4. Interwencja – nonakog alfa.....</b>	<b>49</b>

---

---

4.1. Działanie leku.....	50
4.2. Zarejestrowane wskazanie.....	50
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania.....	50
<b>5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej.....</b>	<b>52</b>
5.1. Komparator – osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX.....	54
5.1. Działanie leku.....	54
5.1. Zarejestrowane wskazanie.....	55
5.1. Dawkowanie i sposób przyjmowania.....	55
<b>6. Analiza systemu refundacji.....</b>	<b>56</b>
<b>7. Przegląd systematyczny.....</b>	<b>58</b>
7.1. Źródła danych.....	58
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	58
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	59
7.3.1. Strategia wyszukiwania.....	59
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	59
7.3.3. Badania włączone.....	60
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne (porównanie rFIX względem pdFIX).....	63
7.4.1. Strategia wyszukiwania.....	63
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	63
7.4.3. Badania włączone.....	67
7.5. III etap – badania pierwotne (porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B).....	70

---

---

7.5.1. Strategia wyszukiwania .....	70
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	70
7.5.3. Badania włączone .....	72
7.6. IV etap – badania pierwotne porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B lub A) .....	74
7.6.1. Strategia wyszukiwania .....	74
7.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	75
7.6.3. Badania włączone .....	76
7.7. Ocena jakości badań.....	79
7.8. Analiza statystyczna.....	79
7.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	82
7.9.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych .....	82
7.10. Włączone badania pierwotne .....	86
7.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	86
7.10.2. Punkty końcowe .....	98
7.10.3. Ocena homogeniczności .....	105
7.11. Ocena skuteczności rFIX względem pdFIX .....	105
7.11.1. Częstość występowania krwawień .....	106
7.11.2. Ocena działania leku przez badacza i/lub chorego.....	118
7.12. Ocena bezpieczeństwa rFIX względem pdFIX .....	123
7.12.1. Działania niepożądane .....	123

---

---

7.12.2. Zgony.....	128
7.12.3. Zdarzenia niepożądane.....	130
7.12.4. Inhibitor FIX.....	149
7.13. Ocena skuteczności eksperymentalnej profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie rFIX u chorych na hemofilię B.....	151
7.13.1. Roczna częstość występowania krwawień.....	152
7.14. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie rFIX u chorych na hemofilię B.....	153
7.14.1. Ciężkie działania niepożądane.....	154
7.14.2. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia.....	155
7.15. Ocena skuteczności praktycznej profilaktyki rFIX/pdFIX względem leczenia na żądanie rFIX/pdFIX u chorych na hemofilię B.....	159
7.15.1. Roczna częstość występowania krwawień.....	159
7.15.2. Liczba zajętych stawów.....	160
7.16. Ocena skuteczności praktycznej profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A/B.....	161
7.16.1. Zmiana terapii z leczenia na żądanie na profilaktykę vs leczenie na żądanie	162
7.16.2. Profilaktyka ciągła vs leczenie na żądanie.....	193
7.16.3. Profilaktyka vs zaprzestanie stosowania profilaktyki u chorych na hemofilię A i B.....	256
7.17. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych.....	260
7.18. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie raportu PSUR.....	264
<b>8. Ograniczenia.....</b>	<b>272</b>

---

---

<b>9. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>273</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>277</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>280</b>
11.1. Opis programu lekowego leczenia hemofilii.....	280
11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	283
11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	284
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	286
11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	288
11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	289
11.6.1. Badania dla rFIX u chorych na hemofilię B.....	289
11.6.2. Badania dla pdFIX u chorych na hemofilię B .....	303
11.6.3. Badania dotyczące populacji chorych na hemofilię A lub B .....	317
11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	326
11.8. Skale oceny jakości badań.....	337
11.9. Dane dla pdFIX nieuwzględnione w zestawieniu .....	341
11.9.1. Ocena skuteczności .....	342
11.9.2. Ocena bezpieczeństwa .....	343
<b>12. Spis tabel .....</b>	<b>346</b>
<b>13. Spis rysunków .....</b>	<b>354</b>
<b>14. Bibliografia.....</b>	<b>355</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABR	ang. <i>annualized bleeding rate</i> – roczna częstość występowania krwawień
AHCDC	ang. <i>The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada</i> – Związek Dyrektorów Ośrodków Leczenia Hemofilii w Kanadzie
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
aPPC	ang. <i>activated prothrombin complex concentrates</i> – koncentrat aktywnych czynników zespołu protrombiny
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BP	część badania włączonego do analizy dotycząca bezpieczeństwa
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUP	ang. <i>compassionate use program</i> - indywidualnego stosowania
EHAD	ang. <i>European Association for Haemophilia and Associated Disorders</i> – Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Pokrewnych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Five Dimensions Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny pięciu wymiarów jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GRHPHIT	Grupa Robocza ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HAV	ang. <i>hepatitis A virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu A
HB	hemofilia B
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> - ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IT	Immunotolerancja
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
m.c.	masa ciała



Skrót	Rozwinięcie
MASAC	ang. <i>Medical and Scientific Advisory Council</i> – komitet doradczy ds. medycznych i naukowych
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OD	ang. <i>on demand</i> – leczenie na żądanie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PCC	ang. <i>prothrombin complex concentrate</i> – koncentraty kompleksu protrombiny
PK	część badania włączonego do analizy dotycząca farmakokinetyki
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
pdFIX	ang. <i>plasma-derived coagulation factor IX</i> – osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROF	terapia profilaktyczna
PTP	ang. <i>previously treated patients</i> – chorzy uprzednio leczeni
PUP	ang. <i>previously untreated patients</i> – chorzy uprzednio nie leczeni
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
rFIX	ang. <i>recombinant coagulation factor IX</i> - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz raportowania zdrowia
TAT	ang. <i>thrombin-antithrombin complex</i> - kompleks trombina-antytrombina
tl	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa

Skrót	Rozwinięcie
UKHCDO	ang. <i>United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation</i> – organizacja zrzeszająca lekarzy zajmujących się leczeniem chorych na hemofilię, zajmująca się poprawą opieki nad tymi chorymi, rozwojem badań naukowych w zakresie zaburzeń krzepnięcia, ich epidemiologii, powikłań i ułatwianiem planowania opieki zdrowotnej osób chorych
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WFH	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i> – Światowa Federacja Hemofilii

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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 (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku BeneFIX® (nonakog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.*

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia hemofilii B na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych i oraz z wykorzystaniem aktualnego programu lekowego leczenia hemofilii. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W populacji dzieci, w ramach profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej komparator dla rFIX stanowią osoczopochodne czynniki krzepnięcia (pdFIX) stosowane w ramach profilaktyki odpowiednio pierwotnej lub wtórnej. Z kolei w populacji, ukończyła 18 rok życia [REDACTED], komparator stanowić będzie leczenie na żądanie przy zastosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia. Oba komparatory stanowią refundowaną technologię opcjonalną.

---

Do analizy klinicznej włączono dwa przeglądy systematyczne, jednak w związku z faktem, że ostatnie przeszukanie baz danych w ramach przeglądów wykonano w 2010 i 2011 roku w istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że nie są one aktualne.

Wykonano przegląd systematyczny badań pierwotnych w ramach, dla porównania rFIX względem pdFIX w populacji dzieci chorych na hemofilię B włączono 7 badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) dla rFIX oraz 7 badań jednoramiennych dla pdFIX. Dla porównania rFIX względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B do analizy włączono jedno badanie randomizowane i jedno obserwacyjne. Ze względu na ograniczone informacje dla porównania profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B jako uzupełnienie danych do analizy klinicznej przedstawiono wyniki z 11 badań obserwacyjnych, w których wyniki przedstawiono łącznie dla chorych na hemofilię A i B. Analizę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki z *Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®* oraz okresowego raportu o bezpieczeństwie.

## Wyniki

### Porównanie rFIX względem pdFIX u chorych na hemofilię B

W analizie klinicznej zamieszczono zestawienie odnalezionych wyników badań jednoramiennych jednak ma ono charakter wyłącznie poglądowy, mający na celu wykazanie ogólnego efektu działania każdego z leków, bez ilościowego porównania, zatem wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy rFIX i pdFIX nie wydaje się być uzasadnione. Jest to związane z faktem, iż odnalezione publikacje cechują się znacznym zróżnicowaniem pod względem metodologicznym, okresów obserwacji oraz populacji w nich uczestniczącej. Większość wyników dotyczy skuteczności i bezpieczeństwa produktu BeneFIX®, na ich podstawie można wnioskować, że lek ten skutecznie redukuje częstość występowania krwawień, a ogólna ocena jego skuteczności i satysfakcji z leczenia przez lekarza lub pacjenta jest wysoka. Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że jest on akceptowalny. Częstość występowania działań niepożądanych była stosunkowo niska a odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienia inhibitora znikomy. Uwzględnione badania dotyczą zarówno chorych wcześniej leczonych, jak również nieleczonych oraz opisują wyniki dotyczące zastosowania FIX jako profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej, co wskazuje, że możliwe jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku dla całej populacji docelowej.

---

## **Porównanie profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B**

W ramach odnalezionego badania randomizowanego wykazano istotną statystycznie przewagę profilaktyki w odniesieniu do rocznej częstości występowania krwawień ogółem, krwawień do stawów jak również krwawień spowodowanych urazem i krwawień spontanicznych. Wyniki uzupełniono o dane z badania obserwacyjnego. Roczna częstość krwawień ogółem była niższa u chorych stosujących profilaktykę, jednak nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Liczba zajętych stawów była porównywalna u chorych stosujących leczenie profilaktykę i leczenie na żądanie.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z badania randomizowanego wykazała, że częstość występowania ciężkich działań niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Również w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych ocenianych w badaniu nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

## **Porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A/B**

### Zmiana terapii z leczenia na żądanie na profilaktykę (PROF) vs leczenie na żądanie

W badaniach wykazano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść PROF w odniesieniu do oceny jakości życia w skali VAS oraz dla większości domen w skali EQ-5D, jak również rocznej częstości krwawień. W odniesieniu do częstości występowania krwawień do stawów wyniki pomiędzy badaniami nie były w pełni spójne, w jednym wykazano brak różnic, natomiast w drugim istotną statystycznie różnicę na korzyść PROF. Prawdopodobieństwo niewystąpienia krwawienia do mięśni było istotnie statystycznie wyższe u chorych stosujących PROF.

### Profilaktyka ciągła vs leczenie na żądanie

W ramach analizy jakości życia oceniano użyteczności określone za pomocą skali EQ-5D, dla których wykazano istotną statystycznie przewagę PROF. Dodatkowo ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 dla większości analizowanych domen wykazała znamiennej przewagę PROF. Częstość krwawień ogółem oraz krwawień do stawów była istotnie statystycznie niższa u chorych stosujących PROF. Istotnym jest, że u chorych

---

stosujący leczenie na żądanie znamienne statystycznie częściej krwawienia do stawów/mięśni wymagały podawania leków przeciwbólowych.

#### Profilaktyka vs zaprzestanie stosowania profilaktyki

W jednym z uwzględnionych badań wykazano, że roczna częstość występowania krwawień do stawów była istotnie statystycznie niższa u chorych stosujących profilaktykę względem chorych, którzy zaprzestali jej stosowania. Natomiast w drugim badaniu nie wykazano różnic w częstości występowania krwawień pomiędzy chorymi stosującymi profilaktykę a tymi, u których profilaktyka była czasowo lub całkowicie przerwana. Dane odnośnie oceny ortopedycznej nie wykazały znamiennych różnic pomiędzy grupami.

#### **Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa**

Ma podstawie danych z *Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®* wykazano, że działaniami niepożądanymi najczęściej występującymi podczas stosowania rFIX są ból głowy, zawroty głowy, nudności, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry. Z kolei do najcięższych działań niepożądanych należą: anafilaksja, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył oraz występowanie przeciwciał neutralizujących. Zdarzenia te pod względem częstości występowania zakwalifikowano do kategorii: niezbyt często i rzadko. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **WNIOSKI**

Na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować, że produkt BeneFIX® skutecznie zapobiega występowaniu krwawień zarówno u dzieci, jak również u dorosłych do 26 roku życia chorych na hemofilię B. W analizowanych badaniach częstość występowania krwawień u chorych stosujących rFIX była stosunkowo niska, a skuteczność i satysfakcja z terapii zostały wysoko ocenione przez chorych i lekarzy. Ponadto należy podkreślić, że profil bezpieczeństwa rFIX jest korzystny, co ma szczególne znaczenie w przypadku chorych, u których niezbędne jest długookresowe stosowanie określonej interwencji. Większość uwzględnionych w analizie punktów końcowych była istotna klinicznie, a ich wyniki można bezpośrednio odnieść na obiektywne korzyści z terapii dla chorych.



---

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu BeneFIX® w praktyce klinicznej u wszystkich grup chorych aktualnie kwalifikowanych do programu lekowego leczenia hemofilii.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku dla leku BeneFIX® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) stosowanego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej u chorych na hemofilię B do 26 roku życia jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.



Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
  - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;

- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Problem zdrowotny – hemofilia B

#### 3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®* stanowią dzieci i dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię B [55].

#### 3.2. Definicja i klasyfikacja

**Hemofilia B** należy do grupy skaz krwotocznych osoczowych wrodzonych, co oznacza, że skaza krwotoczna wiąże się z uwarunkowanym genetycznie niedoborem, brakiem lub zaburzeniem aktywności jednego z czynników krzepnięcia krwi. W przypadku hemofilii B nieprawidłowości dotyczą czynnika krzepnięcia krwi IX (cz.IX). [11, 13, 46].

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia podział skaz krwotocznych oraz wskazuje umiejscowienie w klasyfikacji hemofilii B.

**Tabela 1.**  
**Podział skaz krwotocznych**

Skaza krwotoczna		Przykładowe schorzenia
Osoczowa	Wrodzona	<b>Hemofilia B</b> , hemofilia A, choroba von Willebranda
	Nabyta	Zaburzenia krzepnięcia wywołane niedoborem witaminy K, zaburzenia krzepnięcia w chorobach wątroby
Płytkowa		-

Skaza krwotoczna	Przykładowe schorzenia
Naczyniowa	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [11, 34]

Biorąc pod uwagę aktywność czynnika krzepnięcia IX w osoczu krwi wyróżnia się trzy postacie hemofilii B: ciężką, umiarkowaną i łagodną. Przy czym postać ciężka występuje u około 50% chorych. Przyjmuje się, że u osób zdrowych aktywność tego czynnika mieści się w przedziale: 50 do 150-200% normy (0,5–1,5-2,0 j.m./ml osocza krwi), w zależności od źródła [11, 44, 13].

Poniżej zamieszczono tabelę z klasyfikacją hemofilii B (HB) wraz ze wskazaniem aktywności cz. IX.

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja hemofilii B**

Postać hemofilii	Aktywność cz. IX	Aktywność cz. IX u osoby zdrowej
Ciężka	Poniżej 1% normy ( $<0,01$ j.m./ml osocza)	50–150% normy (0,5–1,5 j.m./ml osocza)
Umiarkowana	1–5% normy (0,01 – 0,05 j.m./ml osocza)	
Łagodna	Ponad 5–50% normy ( $>0,05$ – $<0,50$ j.m./ml osocza)	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44]

Należy zwrócić również uwagę na problem **hemofilii B powikłanej inhibitorem**. Mówimy o nim w sytuacji, gdy w odpowiedzi na leczniczo podawany czynnik IX w krwi chorego pojawiają się przeciwciała. Należą one przeważnie do klasy IgG, które blokują działanie cz. IX. Powikłanie to pojawia się zazwyczaj w ciągu pierwszych 50 ekspozycji na czynnik, rozwija się u 3-5% chorych na ciężką hemofilię B oraz u 1,5-3% wszystkich chorych na hemofilię B. Inhibitory można podzielić na dwie grupy: inhibitory przejściowe, czyli takie, które w ciągu 6 miesięcy ustępują samoistnie oraz trwałe. Te ostatnie różnicuje się na inhibitory o wysokim mianie (ang. *high responders*) kiedy maksymalne miano przeciwciał przekracza 5 jednostek Bethesda w mililitrze (j.B./ml) lub o niskim mianie (ang. *low responders*), gdy pozostaje ono poniżej 5 j.B./ml. Inhibitory o wysokim mianie stanowią ponad 50% wszystkich przypadków hemofilii B powikłanej inhibitorem. [21, 13, 45].

### 3.3. Epidemiologia

W literaturze przedmiotu wskazuje się, że hemofilia B diagnozowana jest u 1 na 30 000 męskich noworodków. Natomiast częstość jej występowania w Polsce szacuje się na około 1 na 100 000 mieszkańców [11, 46, 44].

Zgodnie z rejestrem chorych ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną prowadzonym przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie podaje się, że na dzień 01.07.2011 w Polsce zarejestrowano 389 osób (dorośli i dzieci) chorujących na hemofilię B, z czego: 184 chorych na postać ciężką, 83 na umiarkowaną, 119 na łagodną oraz 3 powikłaną inhibitorem. Oznacza to, że 47,3% przypadków hemofilii B to osoby chorujące na postać ciężką [23].

Dodatkowo, dane Narodowego Centrum Krwi z lipca 2008 roku informują o 92 chorych na hemofilię B poniżej 18 roku życia [49].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej tj. chorych w wieku do 26 roku życia zostanie przedstawione w ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

### 3.4. Etiologia i patomechanizm

Jako choroba wrodzona Hemofilia B spowodowana jest mutacją genu czynnika krzepnięcia krwi IX. W obrębie wspomnianego genu rozpoznano ponad 2100 różnych mutacji, we wszystkich regionach genu. Najczęściej dochodzi do mutacji punktowych (typu nonsens lub zmiany sensu), mutacji miejsc splicingowych mRNA, przesunięcia ramki odczytu oraz delecji (np. całego lub części genu) oraz insercji (dużych lub niewielkich, skutkujących wbudowaniem dodatkowo np. kilku nukleotydów) [5, 44, 46].

Gen odpowiadający za syntezy cz. IX leży na długim ramieniu chromosomu X, hemofilia jest chorobą sprzężoną z płcią i występuje głównie u mężczyzn, natomiast kobiety są nosicielkami. W obrębie jednej rodziny przekazywany jest ten sam zmieniony gen, dlatego mężczyźni członkowie rodziny chorujący na HB cierpią na jednakową postać tej choroby. Prawdopodobieństwo przekazania przez nosicielkę zmutowanego genu dziecku wynosi 0,5, zatem ryzyko wystąpienia hemofilii u syna oraz nosicielstwa u córki jest równe 50%. Dodatkowo, u około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, co oznacza, że nie została odziedziczona [44, 46].

Skutkiem mutacji w genie cz. IX jest brak syntezy, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego czynnika [44, 46].

Czynnik IX jest białkiem osocza krwi syntetyzowanym w wątrobie. Należy do grupy osoczowych czynników krzepnięcia, zdolnych do aktywowania siebie nawzajem w postaci kaskady reakcji, w której każdy z czynników jest wyzwalany przez jeden lub kilka poprzednich. Reakcja ta jest mechanizmem tzw. hemostazy wtórnej [44, Sokołowska 2010].

Hemostaza jest zespołem mechanizmów obronnych organizmu, które umożliwiają utrzymanie płynności krwi krążącej i ochronę przed jej utratą w wyniku przerwania ciągłości naczyń krwionośnych. Umownie dzieli się ją na hemostazę pierwotną oraz wtórną [35].

W momencie przerwania ściany naczynia zostaje uruchomiona hemostaza pierwotna, na którą składają się (w uproszczeniu) następujące procesy: obkurczenie naczynia na skutek uszkodzenia jego ściany, adhezja (przyleganie) płytek krwi oraz ich agregacja (łączenie) w miejscu uszkodzenia oraz utworzenie czopu płytkowego. Tak powstały czop tylko tymczasowo hamuje krwawienie i wymaga wzmocnienia. Na drodze hemostazy wtórnej, czyli kaskady aktywacji kolejnych czynników krzepnięcia krwi, zostają wytworzone włókna fibryny – białka, którego zadaniem jest wzmocnienie powstałego wcześniej czopu. Z połączenia obu procesów zostaje utworzony stabilny skrzep fibrynowy [35, 4].

Krwawienia w hemofilii B są następstwem upośledzenia wtórnej hemostazy, podczas gdy hemostaza pierwotna przebiega prawidłowo – płytkowy czop nie jest dostatecznie wzmocniany fibryną, ponieważ w następstwie niedoboru lub dysfunkcji cz. IX nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny odpowiedzialnej za przekształcenie fibrynogenu w fibrynę. Proces krzepnięcia nie zostaje zakończony. Powstały skrzep łatwo ulega rozpadowi, co objawia się skłonnością do przedłużenia czasu krwawienia [44, 5, 46, 41].

W przypadku etiologii hemofilii B powikłanej inhibitorem pod uwagę bierze się nie tylko czynniki genetyczne, ale i środowiskowe. Do czynników genetycznym zalicza się m.in.: duże delecje, mutacje prowadzące do całkowitego braku syntezy czynnika, czy obecność inhibitora u chorujących na HB członków rodziny. Wśród czynników środowiskowych wymienia się: wiek, intensywność leczenia, stosowanie wysokich dawek czynnika IX, obecność procesu zapalnego, czy wykonanie szczepienia ochronnego w dniu podania czynnika [21, 45].

### 3.5. Objawy

Głównym problemem w hemofilii B jest skłonność do krwawień. Dzieci rodzą się na pozór zdrowe, ale już około 1-2 r.ż. (im postać choroby cięższa tym wcześniej) pojawiają się pierwsze krwawienia. Najczęściej wymienia się tutaj krwawienia: do stawów, do mięśni, do



tkanek miękkich, pourazowe czy krwimocz, przy czym około 80% wszystkich krwawień występuje w obrębie układu ruchu. Natomiast krwawienie śródczaszkowe jest najpoważniejszym zagrożeniem chorych na hemofilię B. Występuje u 2-14% chorych na hemofilię i wiąże się z 18% śmiertelnością, będąc tym samym jedną z najczęstszych przyczyn zgonów [44, 20, 13, 11, 50].

Stopień nasilenia krwawień koreluje ze stopniem niedoboru czynnika IX [13].

U chorych na ciężką hemofilię B krwawienia spowodowane nawet niewielkim urazem są widoczne zazwyczaj bardzo wcześnie, w okresie, gdy dziecko zaczyna raczkować lub chodzić. W tej grupie chorzy często doświadczają spontanicznych krwotoków wewnętrznych i zewnętrznych w okolicach głowy, do stawów, do mięśni i przestrzeni zaotrzewnowej. Najważniejszym objawem są samoistne wylewy krwi do stawów oraz mięśni. Te pierwsze pojawiają się około 2 r.ż. Stawami najbardziej narażonymi są łokcie, barki, nadgarstki, biodra, kolana i kostki. U osób z ciężką postacią HB krwawienia do stawów pojawiają się częściej (33,1%) niż u chorujących na postać umiarkowaną (18,8%) lub łagodną (5%). Jeżeli krwawienia do stawów nie są odpowiednio leczone to do 20 r.ż. u chorego rozwinię się artropatia hemofilowa. Jest ona konsekwencją przewlekłego zapalenia błony maziowej i niszczenia chrząstki spowodowanych nawrotowym krwawieniem do stawu. Przewlekła artropatia powoduje ból, sztywność, zanik mięśni, deformację stawu oraz upośledzenia funkcji stawu [9, 20, 13, 44].

Krwawienia umiejscowione w mięśniach charakteryzują się bólem i ograniczeniem ruchomości, powstałe krwiaki często powodują ucisk na naczynia krwionośne i nerwy. Krwawienia mogą doprowadzić do powikłań długoterminowych, takich jak trwałe przykurcze mięśni czy porażenie nerwów. Przy tego typu krwawieniach może również nastąpić utrata krwi zagrażająca życiu. Ponadto, w grupie chorych na ciężką postać hemofilii B obserwuje się: krwimocz, krwawienie z nosa, czy krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej mogące uciskać na drogi oddechowe [13, 44, 46].

Objawy umiarkowanej hemofilii B nie są tak poważne jak w przypadku postaci ciężkiej. Krwawienia do mięśni występują sporadycznie. Krwawienia do stawów najczęściej nie są samoistne, ani tak częste jak u chorych na ciężką hemofilię, rzadko także prowadzą do artropatii hemofilowej. Natomiast krwawienia pourazowe są tak samo niebezpieczne jak w postaci ciężkiej [44].

Chorzy na łagodną postać hemofilii B zwykle krwawią tylko w następstwie mocnego urazu lub zabiegu chirurgicznego. W przypadku tych chorych praktycznie nie występują krwawienia

do stawów i mięśni. Chorzy z aktywnością cz. IX powyżej 25% normy zazwyczaj prowadzą normalny tryb życia, bez świadomości istnienia choroby [13, 44, 11].

Tabela zamieszczona poniżej podsumowuje charakterystykę objawów klinicznych hemofilii B zgodną z podziałem na postacie choroby.

**Tabela 3.**  
**Główne objawy hemofilii B w podziale na postacie choroby**

Postać hemofilii	Predyspozycja do krwawienia	Główne objawy
Ciężka	Spontaniczne, przy niewielkim urazie lub bez urazu	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
Umiarkowana	Przy niewielkich urazach	Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
Łagodna	Przy ciężkim urazie lub zabiegu chirurgicznym	Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44, 20]

W przypadku chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem krwawienia nie występują częściej, ani nie zmieniają swojej lokalizacji, jednakże są znacznie trudniejsze do zahamowania (szczególnie u chorych z wysokim mianem inhibitora). Ponadto w przypadku wystąpienia inhibitora w przebiegu łagodnej hemofilii aktywność czynnika krzepnięcia w osoczu chorego zazwyczaj obniża się do wartości poniżej 1% normy skutkując pojawieniem się samoistnych krwawień [45, 21].

Dodatkowo, inhibitory czynnika IX u ponad 50% chorych prowadzą do wystąpienia objawów uczuleniowych, które mogą objawiać się jako ciężkie reakcje anafilaktyczne [45].

### 3.6. Rozpoznanie

Rozpoznanie hemofilii B składa się na szereg elementów, do których przede wszystkim zalicza się wywiad rodzinny (szczególnie od strony matki chorego), historię objawów krwawienia chorego oraz badania laboratoryjne (przesiewowe) [41, 11, 44].

Należy pamiętać, że około 30-50% przypadków hemofilii B spowodowanych jest spontaniczną mutacją co wiąże się z brakiem historii choroby w wywiadzie rodzinnym [13, 44].

Testy przesiewowe składają się na oznaczenie:

- ⊗ liczby płytek krwi;

- ⊗ czasu krwawienia lub czasu okluzji w urządzeniu PFA-100 (*analizator funkcji płytek krwi, ang. Platelet Function Analyzer, Dade Behring*);
- ⊗ czasu protrombinowego;
- ⊗ czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji;
- ⊗ czasu trombinowego lub stężenia fibrynogenu [44, 11].

Warunkiem koniecznym do postawienia ostatecznego rozpoznania hemofilii B jest wykazanie w testach laboratoryjnych zmniejszonej aktywności czynnika IX w osoczu. W tym celu wykorzystuje się metodę jednostopniową koagulacyjną lub dwustopniową z użyciem substratu chromogennego. Ponadto należy dążyć do określenia mutacji wywołującej chorobę [44].

Dodatkowo, każda potencjalna nosicielka hemofilii B powinna mieć możliwość wykonania badań genetycznych [46].

Poniższa tabela zawiera zestawienie wyników testów przesiewowych (wymienionych wyżej) wykonywanych u chorych na hemofilię B.

**Tabela 4.**  
**Badania przesiewowe wykonywane w hemofilii B**

Stan kliniczny	Liczba płytek krwi	Czas krwawienia	PFA-100 <sup>^</sup>	Czas protrombinowy	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	Stężenie fibrynogenu / czas trombinowy
Osoba zdrowa	W normie	W normie	W normie	W normie	W normie	W normie
Osoba chora na hemofilię B	W normie	W normie	W normie	W normie	Czas przedłużony lub wartość prawidłowa*	W normie

\*jeśli aktywność czynnika IX jest większa niż 30% normy;

<sup>^</sup> *analizator funkcji płytek krwi ang. Platelet Function Analyzer (Dade Behring)*;

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44]

### 3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rokowanie dotyczące życia i zdrowia jest korzystne, z zastrzeżeniem stosowania odpowiedniego leczenia zastępczego niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi [11].

Należy jednak zwrócić uwagę na kilka kwestii dotyczących jakości życia chorych na hemofilię B.

Komplikacje związane z nawracającymi krwawieniami obejmujące poważne artropatie, przykurcze, czy guzy rzekome w obrębie mięśni, mogą przyczynić się do przewlekłego bólu,



niepełnosprawności, znaczącego ograniczenia mobilność chorego i przez to bezpośrednio wpływać na pogorszenie jakości życia. Dodatkowo może nastąpić potrzeba przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych takich jak całkowita wymiana stawu – najczęściej w obrębie stawu kolanowego [43, 50, 22].

W literaturze przedmiotu wskazuje się, że w porównaniu do osób z umiarkowaną i łagodną hemofilią oraz osób niechorujących na hemofilię, osoby z ciężką hemofilią odznaczają się statystycznie znacznie niższym poziomem jakości życia związanej ze zdrowiem [6].

Wskazuje się, że obniżenie jakości życia u osób z hemofilią, może wiązać się z jej wpływem na edukację i zatrudnienie chorych, szczególnie gdy leczenie profilaktyczne nie jest dostępne. Chorzy na ciężką postać hemofilii rzadziej pracują w wymiarze pełnego etatu oraz zgłaszają, że choroba wpływa na ich wydajność w pracy. Ponadto pomimo postępów w leczeniu chorzy na hemofilię wciąż spotykają się z dyskryminacją i stygmatyzacją [7].

W hemofilii do stresorów związanych z czynnikami psychospołecznymi wpływających na jakość życia chorych zalicza się m.in. poznanie diagnozy lub wiadomość o pozytywnym statusie nosicielstwa, ciężkość choroby, epizody krwawienie, uszkodzenie stawów, ból oraz ograniczenie aktywnego trybu życia (w tym wpływ na aktywność sportową, pracę i edukację). Natężenie tych stresorów różni się w zależności od czynników takich jak: tło kulturowe, wartości osobiste, dostęp do ośrodków leczenia, czy poziom leczenia [7].

Po wyłączeniu zgonów związanych z HIV (ang. *human immunodeficiency virus* - ludzki wirus niedoboru odporności) lub HCV (ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C) śmiertelność wśród chorych na hemofilię jest o 20% wyższa niż w populacji ogólnej, natomiast u chorych na ciężką postać hemofilii o 40%<sup>1</sup> [28].

Oczekiwana długość trwania życia u chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię wynosi 71 lat, u chorych z łagodną postacią hemofilii jest nieco wyższa i wynosi 75 lata (przy wykluczeniu zgonów spowodowanych infekcjami wirusowymi)<sup>1</sup> [28].

### 3.8. Leczenie

Celem leczenia hemofilii B jest umożliwienie chorym prowadzenie jak najbardziej normalnego trybu życia [41].

---

<sup>1</sup> Wykorzystano dane oparte na publikacji dotyczącej hemofilii A i B łącznie, ponieważ przebieg i rokowanie obu schorzeń uznaje się za porównywalne;

Podstawą jest leczenie objawowe opierające się na zwiększeniu aktywności czynnika IX w krwiobiegu, który zahamuje krwawienia i/lub będzie im zapobiegał. W tym celu stosuje się:

- ⊗ koncentraty osoczopochodne cz.IX wytwarzane z ludzkiego osocza (ang. *plasma derived concentrate*);
- ⊗ koncentraty rekombinowane cz.IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (ang. *recombinant concentrate*);
- ⊗ leki wspomagające: m.in.: hamujące fibrylizę (antyfibrynolityczne) [44, 47].

Osoczopochodne koncentraty cz. IX są wytwarzane z puli osocza pozyskiwanego od dawców. Obecnie, w toku produkcji są one oczyszczane oraz poddawane procedurom inaktywacji oraz eliminacji wirusów HBV (ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B), HCV i HIV, nie ma jednak pewności co do ich bezpieczeństwa w odniesieniu do wirusów pozbawionych otoczki lipidowej, np. parwowirusa B19 [44, 47].

Koncentraty rekombinowane są wytwarzane w komórkach ssaków, do których wprowadzono gen czynnika krzepnięcia IX. W czasie produkcji rekombinowany cz.IX zostaje poddany oczyszczaniu, stabilizacji oraz procesom inaktywacji wirusów. Koncentraty rekombinowane czynnika krzepnięcia IX należące do 3 generacji, tzn. nie posiadają w podłożu hodowlanym białek pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, a do ich stabilizacji nie stosuje się ludzkiej albuminy [44].

Leki antyfibrynolityczne wykorzystuje się w hamowaniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego. Dostępne są dwa leki o właściwościach hamujących fibrylizę i stabilizujących skrzep: kwas epsilon-aminokapronowy oraz kwas traneksamowy [44].

Do innych leków wspomagających proces krzepnięcia krwi należą leki hemostatyczne przeznaczone do stosowania miejscowego, wśród których wymienia się: gąbkę żelatynową, odwodnioną celulozę, regenerowaną utlenioną celulozę, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombinę oraz żele płytkowe. Podstawą ich działania jest tworzenie „rusztowania” dla skrzepu oraz mechaniczny ucisk powierzchni rany. Wykorzystywane są przede wszystkim w chirurgii ogólnej, ortopedycznej i stomatologicznej [44].

W przeszłości wykorzystywano także koncentraty zespołu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*), zawierające czynniki krzepnięcia IX, II, VII i X. Obecnie nie zaleca się stosowania tego typu koncentratów z powodu ryzyka wystąpienia u chorych powikłań zakrzepowo-zatorowych [46, 44].

Podawanie leków w celu zapobiegania krwawieniom nazywa się leczeniem profilaktycznym, natomiast w momencie krwawienia leczeniem na żądanie (ang. *on-demand*) [44, 46].

Leczeniu profilaktycznemu poddaje się głównie chorych na ciężką postać hemofilii B. Celem jest utrzymanie stężenia czynnika krzepnięcia krwi powyżej 1% normy, co ma na celu zapobiegnie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, krwawieniom okołoperacyjnych oraz krwawieniom niebezpiecznym dla życia. [19, 44, 46].

Wynikiem profilaktyki jest przede wszystkim ochrona stawów przed artropatią hemofilową, zwiększenie aktywności fizycznej chorych, umożliwienie fizykoterapii oraz poprawa jakości życia chorych [19].

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia rodzaje leczenia profilaktycznego wykorzystywanego w hemofilii B.

**Tabela 5.**  
**Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii B**

Rodzaj profilaktyki	Definicja
<b>Pierwotna</b> (u chorych na ciężką hemofilię)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu cz. IX, rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 r.ż., w celu prewencji artropatii; stosowana co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego
<b>Wtórna</b> (u chorych na ciężką hemofilię)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu cz. IX, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej krwawień do stawu/stawów lub w wieku powyżej 2 lat, w celu zmniejszenia tempa postępu artropatii; stosowana co najmniej do 18 r.ż.
<b>Krótkoterminowa</b> (u chorych na ciężką hemofilię)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu cz. IX u chorego z artropatią hemofilową, w celu: zahamowania powtarzających się krwawień do określonego stawu (ang. <i>target joint</i> ) stosowana od kilku tygodni do kilku miesięcy oraz zapobiegania krwawieniom do stawów w okresie fizjoterapii.
<b>Okołoperacyjna</b> (niezależnie od postaci hemofilii)	Podawanie koncentratu cz. IX, rozpoczęte przed operacją chirurgiczną i stosowane do zagojenia rany, w celu prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym

\* ang. *target joint* – staw, w którym krwawienie pojawiło się 4 lub więcej razy w przeciągu ostatnich 6 miesięcy [20]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44]

Natomiast następną tabelą (Tabela 6) przedstawia schematy dawkowania cz. IX w pierwotnej profilaktyce w hemofilii B.

**Tabela 6.**  
**Dawki cz. IX stosowane w pierwotnej profilaktyce u chorych na ciężką hemofilię B**

Model pierwotnej profilaktyki	Schemat dawkowania
Szwedzki i holenderski	25–50 j.m./kg mc., 2 razy w tygodniu
Rekomendacje MASAC*	40–100 j.m./kg mc., 2–3 razy w tygodniu

\* Narodowa Fundacja Hemofilii, Medyczny i Naukowy Komitet Doradczy (ang. *National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council*) dokument #179;

---

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44]

Na ogół krwawienia leczy się w warunkach domowych, chyba że zagrażają życiu chorego lub wiążą się z silnym bólem – wtedy powinny być leczone w szpitalu. W warunkach domowych prowadzi się również pierwotną, wtórną oraz krótkoterminową profilaktykę [44].

Proces leczenia chorych na hemofilię B nie powinien ograniczać się do wydawania koncentratów czynnika krzepnięcia krwi do domu oraz podawania ich w przypadku nagłych krwawień. Zadaniem wpisującym się w opiekę nad chorymi na hemofilię B są również: systematyczna ocena stanu narządu ruchu, wykonywanie badań w kierunku inhibitora cz. IX, monitorowanie wirusów przenoszonych drogą krwi oraz leczenie powikłań [44].

W przypadku chorych na hemofilię B powikłaną inhibitorem podawanie koncentratów czynnika IX jest nieskuteczne. W tej grupie chorych pierwszorzędnym celem leczenia jest eliminacja inhibitora, a w drugiej kolejności hamowanie pojawiających się krwawień [45, 21].

Aby wyeliminować inhibitor najczęściej stosuje się metodę wywoływania tolerancji immunologicznej (immunotolerancję). Jest ona skuteczna u ok. 25-30% chorych. Ekspozycja na czynnik IX wywołuje u znacznej części przypadków ciężkie objawy alergiczne i prowadzi do rezygnacji z immunotolerancji. Dodatkowo zastosowanie tej metody często wiąże się z powikłaniem zespołem nerczycowym, który u części chorych nie ustępuje samoistnie i wymaga przewlekłego leczenia immunosupresyjnego [21, 45].

Natomiast w przypadku potrzeby zahamowania krwawienia podaje się tzw. leki omijające. Są to koncentraty, które aktywują krzepnięcie krwi z pominięciem etapu zależnego od obecności czynnika IX. Wymienia się tu rekombinowany aktywowany czynnik VII oraz aktywowany kompleks zespołu protrombiny (aPPC), lekiem z wyboru jest aktywowany czynnik VII, ponieważ aPPC zawiera cz. IX [21, 45].

---

### 3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia hemofilii B

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych po 2007 roku przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne wytyczne postępowania w terapii hemofilii B:

- ⊗ Wytyczne *Medical and Scientific Advisory Council* (MASAC – komitet doradczy ds. medycznych i naukowych) z roku 2013, opisujące zalecenia odnośnie produktów dopuszczonych do stosowania w hemofilii i innych zaburzeniach krzepnięcia [25];
- ⊗ Wytyczne *World Federation of Hemophilia* (WFH – Światowa Federacja Hemofilii) z roku 2012, dotyczące diagnostyki i leczenia hemofilii, a także jej powikłań [48];
- ⊗ Wytyczne *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation* (UKHCDO – organizacja zrzeszająca lekarzy zajmujących się leczeniem chorych na hemofilię, zajmująca się poprawą opieki nad tymi chorymi, rozwojem badań naukowych w zakresie zaburzeń krzepnięcia, ich epidemiologii, powikłań i ułatwianiem planowania opieki zdrowotnej osób chorych) z roku 2011, dotyczące leczenia hemofilii stwierdzonej u płodu i noworodka [38];
- ⊗ Wytyczne *The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada* (AHCDC – Związek Dyrektorów Ośrodków Leczenia Hemofilii w Kanadzie) z roku 2010, dotyczące leczenia chorych z inhibitorem czynnika VIII i IX [36];
- ⊗ Wytyczne *European Association for Haemophilia and Associated Disorders* (EHAD – Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Pokrewnych) z roku 2008, dotyczące leczenia chorych na hemofilię [10];
- ⊗ Wytyczne UKHCDO z roku 2008, dotyczące wyboru i stosowania leków w terapii hemofilii i innych zaburzeń krzepnięcia [37].

W wytycznych WHT z 2012 roku wskazuje się, iż podstawowym celem opieki nad chorym na hemofilię powinno być zapobieganie i leczenie krwawień za pomocą podawania brakującego czynnika krzepnięcia. Jeżeli jest to możliwe, niedobór określonego czynnika powinien być leczony za pomocą koncentratu odpowiedniego czynnika. 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.



Profilaktyka jest definiowana jako leczenie poprzez dożylnie iniekcje, zawierające koncentrat czynnika krzepnięcia, zapobiegające przewidywanemu krwawieniu. Celem profilaktyki powinno być przeciwdziałanie krwawieniom i niszczeniu stawów, a tym samym jak najlepsze zachowanie funkcji układu mięśniowo-szkieletowego. Zgodnie z wytycznymi EHAD z 2008 roku wczesne wprowadzenie profilaktyki u dzieci chorych na hemofilię o ciężkim nasileniu może całkowicie lub znacząco zapobiec zagrażającym życiu krwawieniom, przewlekłej chorobie stawów i niepełnosprawności, tym samym zmniejszając potrzebę wykonania interwencji chirurgicznych oraz przyczyniając się do poprawienia zarówno zdrowia, jak i dobrobytu społecznego chorych na hemofilię.

Obecne dane zdecydowanie wspierają podejście, że stosowanie profilaktyki u chorych na hemofilię przynosi więcej korzyści, niż leczenie na żądanie

Zgodnie z zapisami najbardziej aktualnych wytycznych MASAC z 2013 roku w leczeniu hemofilii B produktem leczniczym stosowanym z wyboru powinien być rekombinowany czynnik krzepnięcia, ze względu na fakt, że w przypadku jego stosowania ryzyko wirusowego zakażenia ludzkiego układu krwionośnego jest niższe niż w przypadku stosowania czynników osoczopochodnych. Wytyczne WHT z 2012 roku w pierwszej kolejności zalecają stosowanie rFIX (ang. *recombinant coagulation factor IX* – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) lub pdFIX (ang. *plasma-derived coagulation factor IX* – osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX), wskazuje się jedynie, że decyzja o wyborze jednego z dwóch koncentratów powinna zostać podjęta zgodnie z lokalnymi kryteriami. Zgodnie z wytycznymi UKHCDO z 2011 roku, w leczeniu noworodków leczeniem z wyboru powinien być rekombinowany FIX. Z kolei wytyczne UKHCDO z 2008 roku wskazują, że chorzy na dziedziczną formę hemofilii powinni być leczeni preparatami rekombinowanymi, zwłaszcza jeżeli wcześniej nie stosowali preparatów osoczowych. Jeżeli rFIX nie są dostępne, alternatywę stanowią wysokiej jakości pdFIX, ponieważ powodują mniejszą aktywację hemostazy, niż koncentraty kompleksu protrombiny, której powinno się unikać z powodu wyższego zagrożenia wystąpienia zakrzepicy.

Pomocniczo w leczeniu hemofilii mogą być stosowane leki antyfibrynolityczne i niektóre inhibitory COX-2.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie zaleceń zawartych w zidentyfikowanych dokumentach.

**Tabela 7.**  
**Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hemofilii B**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
MASAC 2013 [25]	<b>Zalecenia dla lekarzy, prowadzących chorych na hemofilię B</b>	
	Koncentrat zawierający rekombinowany FIX (rFIX) jest produkowany w komórkach jajnika chomika chińskiego. Zarówno ludzkie, jak i zwierzęce białka osoczowe nie są używane do jego produkcji. W związku z tym ryzyko wirusowego zakażenia ludzkiego układu krwionośnego w tym przypadku jest niższe, niż w przypadku koncentratów zawierających osoczowy FIX (pdFIX). rFIX jest uważany za produkt stosowany w ramach leczenia z wyboru u chorych na hemofilię B.	b/d
	<b>Leczenie osób z inhibitorami czynnika VIII lub IX</b>	
	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 bieżącej 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. <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> W przypadku stosowania powyższych produktów istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W celu zmniejszenia ryzyka ich wystąpienia ważne jest nieprzekraczanie przez lekarzy i chorych zalecanych dawek tych preparatów.	b/d
<b>Stosowanie leków pomocniczych w hemofilii</b>		
<b>Leki antyfibrynolityczne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas aminokapronowy jest doustnym czynnikiem antyfibrynolitycznym i może być stosowany do leczenia krwawień z jamy ustnej;</li> <li>• kwas traneksamowy jest doustnym czynnikiem antyfibrynolitycznym, stosowanym w leczeniu krwotoku miesięczkowego.</li> </ul>	b/d	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	<p>Kobiety przyjmujące ten preparat nie powinny przyjmować pdFIX lub osoczowych APCC przeciwko inhibitorom; osoby z dziedzicznymi zaburzeniami krzepnięcia (m.in. chorzy na hemofilię B) nie powinny przyjmować aspiryny, ibuprofenu czy jakichkolwiek leków, zawierających je w swoim składzie, a także preparatów przeciwkrzepliwych, chyba że zostały zalecone przez jednego z lekarzy w konsultacji z prowadzącym hematologiem.</p>	
	<p>Inne istotne kwestie, dotyczące leczenia hemofilii</p>	
	<p>Podjęcie decyzji dotyczącej wyboru preparatów do leczenia hemofilii jest skomplikowane zarówno dla chorych, ich rodzin, jak i lekarzy prowadzących. Wybierając odpowiednie leki dla chorych na hemofilię, lekarze powinni wydawać najlepsze zalecenia, oparte na aktualnych wynikach badań.</p>	<p>b/d</p>
	<p>Ogólna opieka i leczenie hemofilii</p>	
	<p>Podstawowym celem opieki nad chorym na hemofilię jest zapobieganie i leczenie krwawień za pomocą podawania brakującego czynnika krzepnięcia. Jeżeli jest to możliwe, niedobór określonego czynnika powinien być leczony za pomocą koncentratu odpowiedniego czynnika.</p> <p>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.</p>	<p>b/d</p>
	<p>Ostre krwawienia powinny być leczone tak szybko, jak to tylko możliwe, najlepiej w czasie 2 godzin od ich wystąpienia. W razie wystąpienia wątpliwości należy podjąć leczenie.</p>	<p>Poziom 4</p>
<p>WTH 2012~ [48]</p>	<p>Podczas wystąpienia ostrego krwawienia, powinno się przeprowadzić ocenę chorego, aby zidentyfikować miejsce krwawienia (jeżeli nie jest klinicznie oczywiste) oraz powinno się podać odpowiedni czynnik krzepnięcia.</p>	<p>b/d</p>
	<p>W przypadku epizodów krwawienia o ciężkim nasileniu, które potencjalnie mogą zagrażać życiu chorego (zwłaszcza krwawień występujących w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej i przewodu pokarmowego, leczenie powinno zostać niezwłocznie włączone, nawet przed zakończeniem oceny diagnostycznej chorego.</p>	<p>b/d</p>
	<p>Terapie wspomagające leczenie hemofilii</p>	
	<p>Terapie wspomagające mogą być stosowane w celu kontroli krwawień, w szczególności, gdy brakuje koncentratów czynników krzepnięcia. Terapie te mogą obniżyć dawki przyjmowanych koncentratów.</p> <p><u>Terapie wspomagające obejmują:</u></p> <p>⊕ pierwszą pomoc (leczenie wspomagające w przypadku wystąpienia krwawień w mięśniach i stawach): oprócz wzrostu stężenia czynnika krzepnięcia we krwi za pomocą jego koncentratów w ramach pierwszej pomocy, można zastosować</p>	<p>b/d</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	ochronę (unieruchomienie), odpoczynek, okład lodowy, kompresję i uniesienie; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ leki antyfibrynolityczne (np. kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy) są skuteczne jako leki wspomagające terapię krwawienia śluzówki i ekstrakcję zębów;</li> <li>⊕ niektóre inhibitory COX-2 mogą być rozważnie stosowane w leczeniu zapalenia stawów po ostrym krwawieniu lub w przebiegu przewlekłego zapalenia stawów.</li> </ul>	
<b>Postępowanie w nieskutecznym leczeniu krwawień</b>		
	Jeżeli mimo wdrożenia odpowiedniego leczenia krwawienie nie mija, powinno się zbadać stężenie czynnika krzepnięcia we krwi. W sytuacji, kiedy jego stężenie jest nieoczekiwanie niskie, należy wykonać badanie w kierunku obecności inhibitora.	b/d
<b>Profilaktyka krwawień</b>		
	Można zapobiec krwawieniom dzięki profilaktycznemu zastąpieniu czynnika krzepnięcia. Profilaktyka jest definiowana jako leczenie poprzez dożylnie iniekcje, zawierające koncentrat czynnika krzepnięcia, zapobiegające przewidywanemu krwawieniu. Profilaktyka pochodzi z obserwacji, że chorzy na hemofilię o umiarkowanym nasileniu, ze stężeniem czynnika krzepnięcia powyżej 1 j.m./dl, rzadko doświadczają samoistnego krwawienia i zachowują znacznie lepszą funkcję stawów.	b/d
	Profilaktyka polega na przeciwdziałaniu krwawieniom i zniszczeniu stawów. Zachowanie prawidłowej funkcji układu mięśniowo-szkieletowego powinno stanowić jej cel.	Poziom 2
	Profilaktyczne zastąpienie czynników krzepnięcia wydaje się być przydatne nawet wtedy, gdy stężenia czynnika nie zawsze utrzymują się powyżej 1 j.m./dl. Nie jest jasne, czy wszyscy chorzy w okresie dojrzewania powinni bezterminowo stosować profilaktykę. Chociaż niektóre dane sugerują, że część młodych dorosłych dobrze radzi sobie bez profilaktyki, potrzeba więcej wyników badań zanim będzie można jednoznacznie ustosunkować się do tej kwestii.	b/d
	U osób z powtarzającymi się epizodami krwawienia, zwłaszcza do docelowych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4-8 tygodni, aby przerwać cykl krwawień. Można ją połączyć z intensywną fizjoterapią lub synowiortezą.	Poziom 3
	Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest zalecane zanim chory zacznie się angażować w aktywności o większym ryzyku wystąpienia urazu.	Poziom 4
<b>Leczenie hemofilii w domu</b>		
	W przypadku leczenia epizodów krwawienia o łagodnym lub średnim nasileniu możliwe jest leczenie w domu.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	Leczenie w domu umożliwia natychmiastowy dostęp do czynnika krzepnięcia, w związku z czym stanowi ono optymalne leczenie początkowe, co zmniejsza ból, dysfunkcję i długoterminową niepełnosprawność oraz znacząco zmniejsza liczbę przyjęć do szpitala z powodu powikłań. Leczenie w domu musi być ściśle nadzorowane przez kompleksowy zespół terapeutyczny i powinno być rozpoczęte tylko po odpowiednim przeszkoleniu.	Poziom 3
	Wszczepiony system dostępu dożylnego (Port-ACath) może łatwo wykonywać iniekcje i może być wymagany do stosowania w ramach profilaktyki u młodszych dzieci. Jednakże przed rozpoczęciem wczesnej intensywnej profilaktyki powinno się rozważyć potencjalne ryzyko, związane z wykonaniem operacji wszczepiania tego systemu i możliwości wystąpienia lokalnej infekcji i zakrzepicy.	Poziom 2
<b>Stosowanie innych leków</b>		
	Powinno się unikać leków wpływających na funkcję płytek krwi, zwłaszcza kwasu acetylocholinowego i NLPZ, z wyjątkiem niektórych inhibitorów COX-2. Paracetamol/acetaminofen stanowi skuteczną alternatywę leczenia przeciwbólowego.	b/d
<b>Utrzymywanie odpowiednich stężeń czynników krzepnięcia przed zabiegiem</b>		
	Stężenia czynników krzepnięcia powinny być zwiększane do odpowiednich wartości przed każdym inwazyjnym zabiegiem.	b/d
<b>Środki hemostatyczne</b>		
	W leczeniu hemofilii WFH zaleca stosowanie w pierwszej kolejności koncentratów rFIX lub pdFIX, w których dezaktywowano wirusy, a dopiero w następnej kolejności krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. WHF przyznaje jednocześnie, że w rzeczywistości krioprecypitat czy świeżo mrożone osocze są szeroko stosowane w wielu krajach, gdzie są jedyną dostępną lub przystępną cenowo opcją terapeutyczną.	Poziom 5
	WHF nie faworyzuje rFIX lub pdFIX. Decyzja o wyborze jednego spośród tych dwóch koncentratów musi zostać podjęta zgodnie z lokalnymi kryteriami.	b/d
	W hemofilii B produkty zawierające tylko FIX są bardziej odpowiednie niż koncentraty kompleksu protrombiny (ang. <i>prothrombin complex concentrate</i> , PCC), które zawierają także inne czynniki krzepnięcia, jak czynnik II, VII i X, które mogą zostać aktywowane podczas jego produkcji. Preparaty zawierające aktywowane czynniki krzepnięcia mogą predysponować do choroby zakrzepowatorowej (poziom 2) Gdy jest to tylko możliwe, w leczeniu hemofilii B preferuje się stosowanie czystych koncentratów FIX, a nie PCC (poziom 2), zwłaszcza w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• operacja;</li> </ul>	Poziom 2 lub b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ choroba wątroby;</li> <li>⊕ przedłużające się leczenie wysokimi dawkami;</li> <li>⊕ zakrzepica w wywiadzie lub potwierdzona tendencja do niej;</li> <li>⊕ równoczesne stosowanie leków o potwierdzonym potencjalnym działaniu prozakrzepowym, w tym środków antyfibrynolitycznych.</li> </ul>	
	Koncentraty FIX są leczeniem z wyboru dla chorych na hemofilię B. Wyróżnia się dwie klasy tych koncentratów: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ czyste koncentraty FIX (rekombinowane lub osoczowe);</li> <li>⊕ koncentraty FIX, zawierające także czynnik II, VII, IX i X, znane także jako PCC (rzadko stosowane).</li> </ul>	b/d
	W przypadku braku obecności inhibitora, każda podana dożylnie jednostka FIX na kg masy ciała (m.c.) podnosi stężenie FIX w osoczu o 1 j.m./dl.	Poziom 4
	Koncentraty FIX powinny być podawane powolnym wlewem dożylnym, tak aby nie przekraczać prędkości 3ml/min. u dorosłych i 100 j./min. u dzieci lub jak zaleca ulotka informacyjna danego preparatu.	Poziom 5
	Ze względu na obawy związane z bezpieczeństwem i jakością krioprecypitatu, jego stosowanie jest uzasadnione tylko w sytuacjach, gdy koncentraty czynnika krzepnięcia nie są dostępne.	Poziom 4
	Regularne leczenie kwasem traneksamowym nie ma wartości w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię (poziom 4). Jest on jednak wartościowy w kontroli krwawień ze skóry i błon śluzowych (np. krwawienia w obrębie jamy ustnej, z nosa lub krwawienie miesiączkowe) (poziom 2).	Poziom 2 lub poziom 4
	Kwas traneksamowy jest szczególnie wartościowy w przygotowywaniu chorego do zabiegów stomatologicznych i może być stosowany do kontroli krwawienia w obrębie jamy ustnej związanego z rośnięciem lub wypadaniem zębów. Może być podawany samodzielnie lub w skojarzeniu ze standardowymi dawkami koncentratów czynnika krzepnięcia.	Poziom 4
	Kwas traneksamowy nie powinien być podawany chorym na hemofilię B, leczonych PCC, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia u nich powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jeżeli konieczne jest leczenie z zastosowaniem zarówno PCC, jak i kwasu traneksamowego, zaleca się zachowanie co najmniej 12 godzin przerwy pomiędzy ostatnią dawką aktywowanego PCC (APCC), a podaniem kwasu traneksamowego.	Poziom 5
	Wystąpienie zaburzeń zakrzepowo-zatorowych jest mniej prawdopodobne, gdy kwas traneksamowy jest podawany w połączeniu z rek F7a.	Poziom 4

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/siła dowodu
<b>Leczenie noworodków chorych na hemofilię</b>		
UKHCDO 2011 [38]	<p>rFIX jest leczeniem z wyboru u osób chorych na hemofilię B i powinien zostać wdrożony tak szybko, jak to możliwe.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	Stopień 1C**
<b>Leczenie chorych z inhibitorem FIX</b>		
AHDCDC 2010 [36]	<p>Wszystkim chorym, u których rozwinie się silny inhibitor, powinno się zaoferować wywołanie tolerancji immunologicznej, która jest jedyną metodą mogącą potencjalnie wyeliminować inhibitor. Idealny schemat postępowania nie jest znany. U chorych na hemofilię B można zastosować zmodyfikowany schemat Malmö, który składa się z połączenia: niskich lub wysokich dawek FIX, immunoglobulin i.v., immunoadsorcji (trudno dostępne, trudne do stosowania u młodych chorych z powodu dostępu żylnego) oraz cyklofosfamidu (niechętnie stosowany u małych dzieci). Szansa na skuteczne wywołanie tolerancji odpornościowej u chorych jest stosunkowo niska (25%). Istnieje duże ryzyko wystąpienia powikłań: anafilaksji i zespołu nerczyowego. Sterydy i leki przeciwhistaminowe mają ograniczone znaczenie.</p>	b/d
<b>Leczenie hemofilii B</b>		
EHAD 2008 [10]	<p>Hemofilia jest leczona poprzez zastąpienie brakujących czynników krzepnięcia krwi. Osiągane jest to zwykle za pomocą dożylnych iniekcji odpowiednich leków na dwa sposoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podawanie leków, gdy wystąpi krwawienie (leczenie na żądanie);</li> <li>• regularne podawanie leków, by zapobiec krwawieniom (profilaktyka).</li> </ul>	b/d
<b>Leczenie hemofilii B w domu</b>		
	<p>Chorzy na hemofilię mogą leczyć się samodzielnie w domu. Dzięki temu koncentraty czynnika krzepnięcia mogą być podane niezwłocznie po tym jak rozpocznie się krwawienie, co minimalizuje liczbę potrzebnych do leczenia produktów, zmniejsza krótkotrwałą niepełnosprawność chorych i zapobiega długotrwałemu uszkodzeniu stawów, co skutkuje utrzymaniem przez chorego pewnej niezależności funkcjonalnej. Leczenie w domu umożliwia chorym i ich rodzinom prowadzenie możliwie normalnego i aktywnego trybu życia.</p>	b/d
<b>Rola profilaktyki w leczeniu hemofilii B</b>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	<p>Wczesne wprowadzenie profilaktyki u dzieci chorych na hemofilię o ciężkim nasileniu może całkowicie lub znacząco zapobiec zagrażającym życiu krwawieniom, przewlekłej chorobie stawów i niepełnosprawności, tym samym zmniejszając potrzebę wykonania interwencji chirurgicznych oraz przyczyniając się do poprawienia zarówno zdrowia, jak i dobrobytu społecznego chorych na hemofilię.</p> <p>Obecne dane zdecydowanie wspierają podejście, że stosowanie profilaktyki u chorych na hemofilię przynosi więcej korzyści, niż leczenie na żądanie. Badania porównawcze wykazały, że u osób stosujących profilaktykę rzadziej występują krwawienia. Wydaje się także, że osoby te mają mniejszą szansę na rozwój inhibitora czynnika krzepnięcia, odczuwają mniejszy ból i mniejszą niesprawność stawów.</p> <p>Profilaktykę pierwotną stosuje się, aby zapobiec krwawieniom i ich powikłaniom. Wprowadza się ją we wczesnym wieku, często przed jakimkolwiek krwawieniem lub w przypadku wystąpienia pierwszego krwawienia do stawów. Profilaktyka wtórna jest stosowana, by zapobiec kolejnym krwawieniom i uniknąć przyjmowania czynników we wczesnych latach życia. Niewątpliwie jest ona związana z większymi uszkodzeniami stawów.</p>	<p>b/d</p>
<b>Leczenie chorych na hemofilię, powikłaną inhibitorem</b>		
	<p>U niektórych chorych na hemofilię pojawiają się tzw. inhibitory, które dezaktywują leczenie zastępczymi czynnikami krzepnięcia.</p> <p>Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem opiera się na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ diagnozie rozwoju inhibitora i dokładnej obserwacji;</li> <li>⊕ zwalczaniu aktywności inhibitora;</li> <li>⊕ leczeniu krwawień;</li> <li>⊕ zapobieganiu krwawieniom podczas operacji;</li> <li>⊕ zapobieganiu artropatii hemofilowej.</li> </ul> <p>Zwalczanie aktywności inhibitora u chorych na hemofilię stanowi główny cel leczenia. Udaje się go osiągnąć u 75% wszystkich chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem.</p> <p>Skuteczne utrzymanie hemostazy (zatrzymanie krwawienia) może być osiągnięte u chorych z niskim mianem inhibitora (&lt;5 j.B./ml), stosując wysokie dawki brakującego czynnika (w hemofilii B jest to FIX). U chorych z wysokim mianem inhibitora (&gt; 5 j.B./ml) zapotrzebowanie na brakujący czynnik może zostać ominięte dzięki preparatom zawierającym aktywowane czynniki krzepnięcia. Niestety nie istnieje obecnie test laboratoryjny, który mógłby przewidzieć skuteczność leczenia tymi czynnikami, które dodatkowo mają mały, ale definitywny wpływ na rozwój zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.</p> <p>Wiele istotnych kwestii w zakresie leczenia hemofilii pozostaje nierozwiązanych. Nie jest jasne jakie preparaty i w jakich dawkach powinno się stosować, by wywołać tolerancję immunologiczną, jakie preparaty omijające inhibitor i w jakich dawkach należy wybierać w różnych sytuacjach klinicznych, czy skojarzenie leczenia profilaktycznego z preparatami omijającymi inhibitor jest wykonalne i</p>	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
UKHCDO 2008 [37]	skuteczne u chorych na hemofilię powiklaną inhibitorem oraz jak obniżyć wysokie koszty leczenia hemofilii.	
	<b>Zalecenia dotyczące wyboru i stosowania preparatów w leczeniu hemofilii B</b>	
	Preparaty dopuszczone do obrotu, stosowane zgodnie ze wskazaniem, powinny być preferowane przed preparatami stosowanymi poza wskazaniem, chyba że istnieją silne argumenty na rzecz zastosowania terapii alternatywnej.	Stopień C, poziom dowodów IV*
	Chorzy na dziedziczną formę hemofilii powinni być leczeni preparatami rekombinowanymi, zwłaszcza jeżeli wcześniej nie stosowali preparatów osoczowych.	Stopień C, poziom dowodów IV*
	rFIX jest leczeniem z wyboru u chorych na hemofilię B (stopień C, poziom IV). Jeżeli rFIX nie są dostępne, alternatywę stanowią wysokiej jakości pdFIX, ponieważ powodują mniejszą aktywację hemostazy, niż koncentraty kompleksu protrombiny (stopień A, poziom Ib), której powinno się unikać z powodu wyższego zagrożenia wystąpienia zakrzepicy.	Stopień C, poziom dowodów IV* lub stopień A, poziom dowodów Ib**
<u>Koncentraty krzepnięcia, stosowane w leczeniu ostrych krwawień u chorych z inhibitorami:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• koncentraty FIX;</li> <li>• rekombinowane F7a (NovoSeven®);</li> <li>• FEIBA.</li> </ul>	b/d	

\*1C – silna rekomendacja (ale może ulec zmianie gdy pojawią się badania lepszej jakości), dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości (badania obserwacyjne lub serie przypadków), korzyści wyraźnie przewyższają/nie przewyższają ryzyka i obciążenia;

\*stopień C oparty na poziomie dowodów IV - C: wymaga dowodów uzyskanych z raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych instytucji, wskazuje na brak dobrej jakości badań klinicznych mających bezpośrednio zastosowanie, poziom dowodów IV - dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych instytucji;

\*\*stopień A oparty na poziomie dowodów Ib - A: wymaga przynajmniej jednego RCT jako części zbioru literatury dobrej jakości i spójności skierowanej konkretnej rekomendacji dowody uzyskane z co najmniej jednego RCT;

^poziom IV - dowody uzyskane z serii przypadków, albo badania post-test lub pre-test/post-test;

^poziom III-3 dowody uzyskane w badaniach porównawczych z historyczną grupą kontrolną, dwa lub więcej badania jednoramienne lub szeregi czasowe bez równoległej grupy kontrolnej;

^poziom II - dowody uzyskane z co najmniej jednego właściwie zaprojektowanego RCT;

<sup>#</sup> stopień B oparty na poziomie dowodów IIb - B: bezpośrednio oparte na dowodach kategorii II i III lub ekstrapolowanej rekomendacji z dowodów kategorii I i II, poziom dowodów IIb - dowody z co najmniej jednego innego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego;

<sup>##</sup> stopień C oparty na poziomie dowodów IV - C: bezpośrednio oparte na dowodach kategorii IV lub ekstrapolowanej rekomendacji z dowodów kategorii III, poziom dowodów IV: dowody z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów lub obu;

<sup>###</sup> stopień B oparty na poziomie dowodów III - B: bezpośrednio oparte na dowodach kategorii II i III lub ekstrapolowanej rekomendacji z dowodów kategorii I i II, poziom dowodów III: dowody z nie-eksperymentalnych badań opisowych, takich jak: badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne;

<sup>####</sup> stopień A oparty na poziomie dowodów Ib - A: bezpośrednio oparte na dowodach kategorii I, poziom dowodów Ib: dowody z przynajmniej jednego RCT;

\* stopień B oparty na poziomie dowodów III - B: wymaga dostępności dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, ale nie RCT zgodnych z tematem zaleceń, poziom dowodów III: dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych nie-eksperymentalnych badań opisowych, takich jak: badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne;

~niezbędne dowody do określenia poziomu rekomendacji były zależne od pytania badawczego do konkretnej rekomendacji, szczegółowy opis poziomów rekomendacji przedstawiono w wytycznych [48]

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych [25, 48, 38, 36, 10, 37]



### 3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu hemofilii B

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leczenia u chorych na hemofilię B.

Wszystkie dotyczą osoczopochodnych koncentratów czynnika krzepnięcia krwi IX:

- ⊗ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2009, dotycząca finansowania osoczopochodnego koncentratu FIX (BETAFACT®) w leczeniu chorych na hemofilię B [15];
- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2008, dotycząca finansowania osoczopochodnego koncentratu FIX (OCTAFIX®) w leczeniu chorych na hemofilię B [14];
- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2003, dotycząca finansowania osoczopochodnego koncentratu FIX (OCTANINE®) w leczeniu chorych na hemofilię B [16].

Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczące finansowania osoczopochodnych czynników krzepnięcia były pozytywne.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leczenia u chorych na hemofilię B**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2009 [15]	Osoczopochodny koncentrat FIX (BETAFACT®)	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rekomenduje się włączenie produktu BETAFACT® na listę leków zaakceptowanych do stosowania w warunkach szpitalnych oraz przez różnych świadczeniodawców publicznych we wskazaniach i dawkach zgodnych z zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.</li> <li>⊗ Komisja pragnie być na bieżąco informowana o wynikach badań dotyczących oceny miejscowej i ogólnej tolerancji na wielokrotne podawanie produktu BETAFACT® w dawce 100 j.m./ml, wymaganych przez Francuską Agencję ds. Bezpieczeństwa Produktów Zdrowotnych (AFSSAPS, ang. <i>The French Agency for the Safety of Health Products</i>), gdy ostateczne wyniki będą dostępne.</li> </ul>



Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2008 [14]	Osoczopochodny koncentrat FIX (OCTAFIX®)	Pozytywna	ⓐ rekomendowane jest utrzymanie produktu OCTAFIX® na liście leków dopuszczonych do użytku w warunkach szpitalnych oraz przez różnych świadczeniodawców publicznych we wskazaniach i dawkach zgodnych z zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oraz w nowej dawce eliminującej przeciwwskazania u dzieci poniżej 6 r.ż.
HAS 2003 [16]	Osoczopochodny koncentrat FIX (OCTANINE®)	Pozytywna	ⓑ zaleca się włączenie produktu OCTANINE® na listę leków zaakceptowanych do stosowania przez różnych świadczeniodawców publicznych we wskazaniach i dawkach zgodnych z zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [15, 14, 16]

### 3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia hemofilii B

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono dwa dokumenty, opublikowane przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii hemofilii B:

- ⓐ Wytyczne kliniczne *Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (GRHPTHIT)* z roku 2008, dotyczące postępowania w hemofilii A i B [44];
- ⓑ Wytyczne kliniczne *Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (GRHPTHIT)* z roku 2008, dotyczące postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem [45].

W wytycznych wydanych przez GRHPTHIT wskazano, że w leczeniu hemofilii B w celu zahamowania aktywnego krwawienia stosowane są osoczopochodne i rekombinowane koncentraty czynnika IX. Ze względu na zmniejszone ryzyko transmisji zakażeń u dzieci preferowane jest zastosowanie koncentratów rekombinowanych. W przypadku wystąpienia krwawienia koncentraty FIX powinny być podane jak najszybciej. Jeśli chory słabo odpowiada na leczenie substytucyjne należy przeprowadzić badania w kierunku obecności inhibitora czynnika IX. W wybranych sytuacjach klinicznych uznano za zasadne zastosowanie leczenia wspomagającego, tj. leków antyfibrynolitycznych (kwas epsilon-aminokapronowy oraz kwas traneksamowy). Nowoczesna terapia hemofilii B opiera się na terapii domowej. Hospitalizacja jest niezbędna tylko w określonych przypadkach (m.in. gdy krwawienia nie poddają się leczeniu w warunkach domowych, zagrażają życiu lub są zlokalizowane się w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej).

W przypadku chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem stosuje się immunotolerancję. W wytycznych wskazano natomiast, że jest ona w hemofilii B stosowana znacznie rzadziej niż w hemofilii A. Jest to spowodowane m.in. ciężką reakcją alergiczną na ekspozycję na czynnik IX u znacznej części chorych na hemofilię B, co prowadzi do konieczności przerwania wywoływania immunotolerancji oraz częstym występowaniem zespołu nerczycowego. Dodatkowo wskazano na dane z literatury, zgodnie z którymi odsetek niepowodzeń IT (immunotolerancja) u chorych na hemofilię B powikłaną inhibitorem sięga 85%. Mimo to, w przypadku wystąpienia krwawień możliwe jest zastosowanie wysokich dawek koncentratu czynnik IX lub koncentratów omijających inhibitor (APCC lub rekombinowany FVIIa).

Zestawienie rekomendacji zawartych w odnalezionych dokumentach, uwzględniających szczegółowo zalecenia w specyficznych sytuacjach klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Podsumowanie polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hemofilii B**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<p>GRHPHIT 2008 [44, 45]</p>	<p style="text-align: center;"><b>Leczenie hemofilii niepowikłanej inhibitorem</b></p> <p>W ramach leczenia hemofilii B zalecana jest profilaktyka krwawień oraz hamowanie aktywnego krwawienia.</p> <p><b>Hamowanie aktywnego krwawienia w hemofilii B.</b></p> <p>W tym celu uzupełnia się niedoborowy czynnik krzepnięcia IX za pomocą dożylnych wstrzyknięć następujących liofilizowanych koncentratów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ osoczopochodnych - koncentraty FIX wytwarzane z ludzkiego osocza pobranego od dawców;</li> <li>⊗ rekombinowanych - koncentraty FIX wytwarzane przez komórki ssaków po uprzednim wprowadzeniu do nich genu FIX.</li> </ul> <p>Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych, zaleca się stosowanie u dzieci koncentratów rekombinowanych.</p> <p>Zalecenia dotyczące dawkowania i czasu stosowania koncentratów FIX u chorych na hemofilię B zależnie od występującej sytuacji klinicznej są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>w wylewach krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego)</b> stosuje się koncentrat w dawce 40-60 j/kg m.c., a rekomendowany czas leczenia wynosi 1-2 dni. Przy słabym efekcie leczenia można zwiększyć dawkę i przedłużyć czas leczenia. Jeśli krwawienie nie ustąpi w ciągu 12-24 godzin od zastosowania leczenia substytucyjnego chory powinien zostać zbadany przez lekarza. Zaleca się odciążenie kończyny i przyłożenie do miejsca krwawienia okładu z lodu. Przeciwbólowo można zastosować inhibitory COX-2, paracetamol, a w szczególnych przypadkach leki narkotyczne (tramadol). Z chwilą ustąpienia bólu i obrzęku zalecane jest wdrożenie fizjoterapii. Jeśli krwawienie nie ustąpi w ciągu 48-72 godzin i towarzyszy mu</li> </ul>	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>utrzymujący się ból i obrzęk, można rozważyć aspirację krwi ze stawu pod osłoną leczenia substytucyjnego. Po aspiracji staw musi być całkowicie unieruchomiony, a aktywność FIX powinna być utrzymywana na poziomie 30–50% normy przez kolejnych 48–72 godzin. Przeciwwskazaniem do nakłucia jest zakażenie skóry nad zajęтым stawem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>w początkowych wylewach krwi do mięśnia biodrowo-lędźwiowego</b> stosuje się leczenie zachowawcze podając koncentrat FIX w dawce 60-80 j/kg m.c., a rekomendowany czas leczenia wynosi 1-2 dni. Przy słabym efekcie leczenia można zwiększyć dawkę i przedłużyć czas leczenia. W kolejnych wylewach zaleca się obniżenie dawki koncentratu do 30-60 j/kg m.c. i wydłużenie terapii do 3-5 dni oraz rozważenie wtórnej profilaktyki. W celu rozpoznania krwiaków rekomenduje się wykonanie badania USG lub TK. W ramach terapii można zastosować także leki przeciwbólowe, okłady z lodu, a przy zajęciu mięśni kończyn należy je odciążyć i unieść oraz rozpocząć fizjoterapię z chwilą opanowania krwawienia;</li> <li>⊗ <b>w początkowych wylewach krwi do centralnego układu nerwowego (CUN) i głowy</b> zaleca się stosowanie koncentratu w dawce 60-80 j/kg m.c. przez 1-7 dni. W kolejnych wylewach terapię należy przedłużyć do 8-21 dni lub dłużej. Leczenie musi być prowadzone w warunkach szpitalnych. Po przebytych krwawieniach do CUN należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę z zastosowaniem koncentratów FIX;</li> <li>⊗ <b>w początkowych wylewach krwi do dna jamy ustnej i szyi</b> stosuje się koncentrat FIX w dawce 60-80 j/kg m.c., a rekomendowany czas leczenia wynosi 1-7 dni. W następnych wylewach zaleca się obniżenie dawki do 30 j/kg m.c. i wydłużenie czasu leczenia do 8-14 dni. Ponieważ tak umiejscowiony wylew stanowi zagrożenie dla życia, leczenie należy prowadzić w warunkach szpitalnych. U chorych z ciężko przebiegającym ostrym zapaleniem migdałków zalecana jest profilaktyka z zastosowaniem koncentratu FIX;</li> <li>⊗ <b>w początkowych krwawieniach z przewodu pokarmowego</b> stosuje się koncentrat w dawce 60-80 j/kg m.c., a rekomendowany czas leczenia wynosi 1-6 dni. W następnych wylewach zaleca się obniżenie dawki do 30 j/kg m.c. i przedłużenie czasu leczenia do 7-14 dni. Leczenie należy zawsze prowadzić w warunkach szpitalnych. Zaleca się rozważenie wykonania badania endoskopowego, które ma charakter nie tylko diagnostyczny, ale także umożliwi wstrzyknięcie substancji obliterującej uszkodzone naczynie krwionośne. Można także włączyć leki hamujące fibrylizę, najczęściej kwas traneksamowy;</li> <li>⊗ <b>w urazie lub krwawieniu do gałki ocznej</b> należy w warunkach szpitalnych wstrzyknąć czynnik krzepnięcia IX. W celu wyboru dalszego sposobu leczenia należy jak najszybciej skonsultować się z okulistą;</li> <li>⊗ <b>w istotnym klinicznie krwiomoczu</b> zaleca się podawanie 40 j. koncentratu na kg m.c. przez 3-5 dni. Jeśli krwiomocz nie jest intensywny postępowanie ogranicza się do leżenia w łóżku i intensywnego nawadniania (3 litry/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) przez 48 godzin. Jeśli krwiomocz nawraca lub stale występuje krwinkomocz, należy skonsultować się z nefrologiem lub urologiem;</li> <li>⊗ <b>w głębokich zranieniach</b> zaleca się podawanie 40 j. koncentratu na kg m.c. przez 5-7 dni. Gdy zranienie nie jest głębokie należy odkazić ranę lub otarcie i zastosować zwykły plaster z jałowym opatrunkiem;</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>⊗ <b>przed operacją chirurgiczną</b> zalecane jest stosowanie 60-80 j. koncentratu na kg m. c. przez 1-3 dni, a po operacji 40-60 j/ kg m.c. przez 4-6 dni lub 30-50 j/ kg m.c. przez 7-14 dni. Przed planowaną operacją konieczne jest przeprowadzenie badania w kierunku inhibitora FIX. W dniu operacji koncentrat wstrzykuje się około 1-2 godziny przed zabiegiem, a 30 minut po jego wstrzyknięciu pobiera się od chorego próbkę krwi, w celu ustalenia na podstawie zawartości FIX czy osiągnięto poziom hemostatyczny;</p> <p>⊗ <b>przed ekstrakcją zęba</b> zaleca się podanie 40 j/kg m.c. jednorazowo przed zabiegiem. Następnie od dnia ekstrakcji przez kolejne 7–10 dni rekomendowane jest podawanie leku antyfibrynolitycznego, np. kwasu traneksamowego w dawce około 10–15 mg/kg m.c., co 8 godzin;</p> <p>⊗ <b>w złamaniu kości</b> w warunkach szpitalnych należy wstrzyknąć czynnik krzepnięcia IX. Następnie lekarz ortopeda powinien zależnie od rodzaju i miejsca złamania zdecydować o dalszym leczeniu. Zalecane jest unikanie długotrwałego unieruchomienia i szybkie rozpoczęcie fizjoterapii;</p> <p>⊗ <b>w krwawieniach z nosa i dziąseł</b> rekomendowane jest podawanie leków antyfibrynolitycznych, stosowanych systemowo. W przypadku krwawień z jamy ustnej leki antyfibrynolityczne można zastosować także miejscowo w postaci roztworu do płukania. Jeśli takie leczenie jest nieskuteczne zaleca się stosowanie koncentratu FIX w dawce 40-60 j/kg m.c., a rekomendowany czas leczenia wynosi 1-2 dni. Przy słabym efekcie leczenia można zwiększyć dawkę i przedłużyć czas leczenia. W krwawieniach z nosa, ponadto stosuje się miejscowo gaziki nasączone trombiną oraz ucisk od strony krwawiącego przewodu nosowego. Jeśli krwawienia nawracają, chory powinien być skonsultowany przez stomatologa i/lub laryngologa.</p> <p>Koncentraty FIX powinny być wstrzyknięte jak najszybciej po wystąpieniu krwawienia. Częstotliwość dawek koncentratu FIX wynika z jego czasu biologicznego półtrwania, który wynosi około 24 godziny. Zależnie od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia należy powtarzać co 12, 18 lub 24 godziny.</p> <p>Leczenie substytucyjne ciężkich krwawień należy monitorować oznaczeniami aktywności FIX w osoczu chorego. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie substytucyjne, zawsze należy przeprowadzić badania w kierunku inhibitora FIX.</p> <p>W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających. Obecnie stosuje się dwa syntetyczne analogi lizyny o właściwościach hamujących fibrylizację i stabilizujących skrzep:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kwas epsilon-aminokapronowy (EACA);</li> <li>⊗ kwas traneksamowy (TA) – wykazujący silniejsze działanie i obecnie częściej stosowany.</li> </ul> <p>Przy podawaniu dożylnym zalecana dawka wstępna EACA wynosi 100 mg/kg m.c. (nie więcej niż 4–5 g) w ciągu 20–30 min., po czym należy podłączyć ciągly wlew z szybkością 0,5–1,0 g/godzinę lub zastosować szybkie wstrzyknięcia równoważnych dawek co 1, 2 lub 4 godziny aż do zatrzymania krwawienia.</p> <p>U dzieci EACA można podawać także doustnie co 6 godzin, początkowo w dawce 100 mg/kg m.c., a następnie około 30 mg/kg m.c. Dawkowanie kwasu traneksamowego nie zależy od drogi podania. Dzieciom podaje się 20 mg/kg m.c./dobę w 3–4 dawkach. Wstrzyknięcia dożylna TA należy wykonywać powoli z szybkością 100 mg/min. U chorych z krwawieniami ze śluzówek jamy ustnej, TA zaleca się stosować miejscowo w postaci 5% wodnego roztworu, płuczając jamę ustną 10 ml roztworu w odstępach 4–6 godzinnych. Leki hamujące fibrylizację są przeciwwskazane w przypadkach</p>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>krwawienia z dróg moczowych, niewydolności nerek, ostrym procesie zakrzepowo-zatorowym, a także zaburzeniach widzenia kolorów.</p> <p>Inne zalecane leki wspomagające, to środki hemostatyczne przeznaczone do stosowania miejscowego, do których należą: gąbka żelatynowa, odwodniona celuloza, regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina oraz żele płytkowe. Środki te poprzez wytworzenie rusztowania, na którym tworzy się skrzep, oraz niewielkim uciskiem mechanicznym powierzchni rany, wspomagają proces krzepnięcia krwi.</p> <p><b>Profilaktyka krwawień w hemofilii B.</b></p> <p>Wyróżnia się następujące rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <b>pierwotna</b> polegająca na regularnych wstrzyknięciach koncentratu FIX przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 roku życia, w celu prewencji artropatii. Powinna ona być stosowana do ukończenia wzrostu kostnego;</li> <li>▫ <b>wtórna</b> opierająca się na regularnych wstrzyknięciach koncentratu FIX po wystąpieniu powyżej dwóch krwawień do stawu/stawów lub po ukończeniu 2 roku życia, w celu zmniejszenia tempa postępu artropatii. Zalecana jest ona do ukończenia 18 roku życia. Wtórna profilaktyka rekomendowana jest u chorych nieobjętych profilaktyką pierwotną;</li> <li>▫ <b>krótkoterminowa</b> obejmująca regularne wstrzyknięcia koncentratu FIX u chorego z artropatią hemofilową, w celu zahamowania powtarzających się krwawień do określonego stawu oraz w zapobieganiu krwawieniom do stawów w okresie fizjoterapii. Może być stosowana przez kilka tygodni lub miesięcy;</li> <li>▫ <b>okołooperacyjna</b> polegająca na podawaniu koncentratu FIX przed operacją chirurgiczną i stosowana go do momentu zagojenia się rany, w celu prewencji krwawień w okresie okołooperacyjnym.</li> </ul> <p>Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FIX, zastosowaniu lub nie wklucia do żyły centralnej, podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii. O wyborze dawek niedoborowego czynnika krzepnięcia i częstotliwości ich stosowania w pierwotnej profilaktyce powinien decydować efekt kliniczny, a nie arbitralnie określona aktywność czynnika, którą należy utrzymywać w trakcie jego stosowania. Za najbardziej właściwe uważa się podawanie FIX w dawce 25–50 j.m./kg 2–3 razy w tygodniu. Dawki FIX w pierwotnej i wtórnej profilaktyce są takie same.</p> <p>Zaleca się by w czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki chorzy byli poddawani regularnym badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia.</p> <p>Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u chorych nieobjętych profilaktyką.</p> <p>Nowoczesne leczenie hemofilii B, niezależnie od tego czy polega na profilaktyce czy na stosowaniu koncentratów, opiera się na terapii domowej. Hospitalizacja jest wymagana w przypadku krwawień niepoddających się leczeniu w warunkach domowych, zagrażających życiu, wiążących się z silnym bólem bądź urazem, o dużym nasileniu, a zwłaszcza lokalizujących się w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej.</p> <p>W terapii bólu zaleca się podawanie chorym na hemofilię B m.in. paracetamol, chlorowodorku nefopamu, a w uzasadnionych przypadkach preparatów opioidowych.</p>	
	<p style="text-align: center;"><b>Strategia leczenia hemofilii B powikłanej Inhibitorem</b></p> <p>Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem ma dwa cele: głównym jest trwała eliminacja inhibitora, a drugim hamowanie krwawień. Pierwszy cel udaje się</p>	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	osiągnąć u części chorych poprzez zastosowanie tzw. immunotolerancji (próby wywołania tolerancji immunologicznej na dany czynnik krzepnięcia). Wybór sposobu postępowania w realizacji drugiego celu zależy od miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnestycznej i stopnia nasilenia krwawienia.	
	<b>Immunotolerancja</b>	
	<p>Immunotolerancję (IT) stosuje się znacznie rzadziej w hemofilii B, niż w hemofilii A, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ekspozycja na FIX wywołuje u znacznej części chorych na hemofilię B powikłaną inhibitorem ciężkie objawy alergiczne, które wymuszają przerwanie IT;</li> <li>⊕ próba wywołania IT u chorych na hemofilię B często jest powikłana zespołem nerczycowym, który w części przypadków nie ustępuje samoistnie i wymaga przewlekłego leczenia immunosupresyjnego;</li> <li>⊕ dane z literatury wskazują na znaczny, sięgający nawet 85%, odsetek niepowodzeń IT w hemofilii B powikłanej inhibitorem FIX.</li> </ul> <p>Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na sformułowanie zaleceń dotyczących wywoływania IT u chorych na hemofilię B. Szansa na indukcję IT w hemofilii B jest znacznie mniejsza niż w hemofilii A, a ryzyko poważnych odczynów alergicznych po ekspozycji na FIX bardzo duże.</p>	b/d
	<b>Leczenie krwawień</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wybór sposobu postępowania zależy od stopnia nasilenia krwawienia, maksymalnego historycznego i aktualnego miana inhibitora;</li> <li>⊕ wysokie dawki koncentratu FIX należy rozważyć u chorych słabo odpowiadających na bodziec antygenowy (maksymalne miano inhibitora &lt; 5 j.B./ml) oraz u chorych silnie odpowiadających na bodziec antygenowy, ale z aktualnie niskim mianem inhibitora w przypadku nasilonych, zagrażających życiu krwawień;</li> <li>⊕ koncentraty omijające inhibitor (APCC lub rek F7a) są zalecane w leczeniu krwawień u chorych z inhibitorem o wysokim mianie niezależnie od stopnia nasilenia krwawienia, a także w przypadku aktualnie niskiego miana inhibitora, jeśli krwawienie nie zagraża życiu chorego;</li> <li>⊕ koncentrat rek F7a jest preferowany u chorych oczekujących na rozpoczęcie terapii wywołującej tolerancję immunologiczną oraz u chorych, u których APCC wywołuje odpowiedź anamnestyczną;</li> <li>⊕ w przypadku braku skuteczności koncentratów omijających inhibitor u chorych na hemofilię 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 FIX;</li> <li>⊕ leki antyfibrynolityczne podawane systemowo można bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej z rek 7a, ale należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych preparatów z APCC (ryzyko powikłań zakrzepowych);</li> <li>⊕ większe dawki rek 7a i krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami tego leku (&lt;2 h) należy rozważyć u najmłodszych dzieci oraz w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu dawek standardowych;</li> <li>⊕ koncentrat rek 7a jest lekiem z wyboru u chorych na hemofilię B z odczynami uczuleniowymi o ciężkim nasileniu po podaniu FIX w wywiadzie;</li> <li>⊕ u osób z inhibitorem o niskim mianie, poddawanych dużym</li> </ul>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	zabiegom chirurgicznym, preferowane jest stosowanie koncentratu FIX, pod warunkiem, że zostanie uzyskany hemostatyczny poziom tego czynnika w osoczu chorego. W przeciwnym razie należy zastosować rek F7a lub APCC.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich wytycznych klinicznych [44, 45]

### 3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu hemofilii B

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez AOTM dotyczące finansowania leczenia u chorych na hemofilię B z wykorzystaniem koncentratów czynnika krzepnięcia krwi IX.

Zidentyfikowane dokumenty to:

- ⊗ 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 [1];
- ⊗ 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 [2].

W dokumentach wydanych w 2009 roku przez AOTM wskazuje się na brak możliwości wskazania jednej grupy czynników krzepnięcia (osoczopochodne czy rekombinowane) jako bardziej skutecznej i opłacalnej. Aktualnie brak jest bowiem wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczopochodnymi a różnice pod względem bezpieczeństwa ich stosowania nie są poparte odpowiednimi dowodami naukowymi. Z kolei pod względem kosztów istotnie różnią się one między sobą.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie zidentyfikowanych dokumentów.



**Tabela 10.**  
**Podsumowanie dokumentów opublikowanych przez AOTM dotyczących finansowania leczenia u chorych na hemofilię B**

Organizacja i rok wydania dokumentu	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Prezes AOTM 2009 [1]	Koncentrat czynnika krzepnięcia krwi IX	Pozytywna dla zmian oprócz jednej*	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Prezes Agencji 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;</li> <li>⊕ Prezes Agencji nie rekomenduje stosowania w ramach programu czynników krzepnięcia różnicowanych w zależności od technologii ich otrzymywania;</li> <li>⊕ uzasadnienie: uznaje się, iż przedstawiony program zdrowotny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia chorych na hemofilię 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 dynamicznie się zmieniają. Nie można więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników krzepnięcia, jako bardziej skutecznej i opłacalnej.</li> </ul>
Rada Konsultacyjna AOTM 2009 [2]	Koncentrat czynnika krzepnięcia krwi IX	Pozytywna dla zmian oprócz jednej*	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Rada uważa za zasadną zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia: program zdrowotny - zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B z wyłączeniem różnicowania czynników krzepnięcia w zależności od technologii ich otrzymywania;</li> <li>⊕ w uzasadnieniu wskazano, że przedstawiony program terapeutyczny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia chorych na hemofilię 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.</li> </ul>

\*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 nowowlęczeni do programu, którzy wcześniej nie otrzymywali czynników osoczopochodnych, leczeni będą preparatami rekombinowanymi minimum II generacji;

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leczenia u chorych na hemofilię B [1, 2]

### 3.8.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce – opis programu lekowego

Aktualnie w Polsce czynniki krzepnięcia stosowane w profilaktyce pierwotnej i wtórnej stosowane są w ramach programu lekowego: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)*.

W ramach programu opisano dwa moduły profilaktyki: pierwszy dotyczy profilaktyki pierwotnej. W programie uczestniczą dzieci i młodzież do ukończenia 18 roku życia.

Do modułu profilaktyki pierwotnej włączane są:

- ⊗ dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii B, o poziomie aktywności czynnika krzepnięcia IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego - substancją która finansowana jest u tych chorych są koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia IX;
- ⊗ nowozdiagnozowane dzieci z ciężką postacią B, wcześniej nie leczone czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) – substancją koncentraty rekombinowane czynniki krzepnięcia IX, minimum II generacji.

Do modułu profilaktyki wtórnej włączane są:

- ⊗ dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chore na hemofilię B, po wystąpieniu wylewów do stawów - substancją która finansowana jest u tych chorych są koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia IX.

Szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w załączniku, rozdział 11.1.

## 4. Interwencja – nonakog alfa

Produkt leczniczy BeneFIX® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 sierpnia 1997 roku (ostatnie przedłużenie pozwolenia: 27 sierpnia 2012 roku) [55].

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Limited. BeneFIX® jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawkach: 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m. oraz 3000 j.m. [55].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B 02 BD 09 [55].

#### 4.1. Działanie leku

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa) jest jednołańcuchową glikoproteiną 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 zewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym 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 [55].

#### 4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy BeneFIX® jest zarejestrowany we wskazaniu: zapobieganie oraz leczenie krwawień u chorych na hemofilię B [55].

#### 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

W poniższym podrozdziale zamieszczono jedynie informacje ogólne oraz dotyczące dawkowania ocenianej interwencji w ramach profilaktyki, zgodnie z zakresem opracowania.

##### **Dawkowanie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®**

„Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii [55].”

##### Dawkowanie (informacje ogólne)

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego chorego. Dawka leku BeneFIX® może być inna niż w przypadku stosowania produktów zawierających osoczowy cz. IX [55].

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 jak okres półtrwania i odzysk oraz informacje o stanie klinicznym chorego [55].

Ilość podawanego leku 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 [55].

„Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla cz. IX w osoczu) [55]”.

#### Profilaktyka

BeneFIX® może być stosowany w ramach długotrwałej profilaktyki krwawień u chorych na ciężką postać hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla chorych uprzednio leczonych (ang. *previously treated patients*, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni [55].

#### Dzieci i młodzież

„Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX® w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia” [55].

Średnia dawka ( $\pm$ odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosiła 63,7 ( $\pm$ 19,1) j.m./kg mc, podawana w odstępach 3–7 dni. U młodszych chorych może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek. Podczas rutynowej profilaktyki zużycie czynnika IX u 22 chorych kwalifikujących się do oceny wynosiło 4607 ( $\pm$ 1849) j.m./kg mc na rok i 378 ( $\pm$ 152) j.m./kg mc na miesiąc [55].

Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu właściwego dostosowania dawek konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności cz. IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres 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 [55].

#### Monitorowanie rozwoju inhibitorów

Chorzy powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora czynnika IX. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanego poziomu osoczowej aktywności cz. IX lub jeżeli właściwie dobrana dawka nie pozwala na skuteczne zahamowanie krwawienia, należy wykonać testy biologiczne na obecność inhibitora czynnika IX [55].

U chorych, u których występuje wysokie miano inhibitora czynnika IX, skuteczność leczenia może być niewystarczająca. W takich przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania innych metod leczenia. Leczenie chorych powinno być wówczas prowadzone pod nadzorem lekarzy doświadczonych w prowadzeniu leczenia chorych na hemofilię [55].

#### Sposób podawania

BeneFIX® podaje się w infuzji dożyłnej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w 0,234% roztworze chlorku sodu. Lek należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort chorego [55].

Podawanie BeneFIX® we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane [55].

#### **Dawkowanie na podstawie projektu programu lekowego**

Zarówno w ramach profilaktyki pierwotnej jak i wtórnej czynnik IX rekombinowany powinien być stosowany w dawce 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 [30].

## **5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej**

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [3] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.



Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [32] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [40] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W leczeniu hemofilii zarówno w ramach profilaktyki jak również leczenia na żądanie zgodnie z zapisami polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych zastosowanie znajdują rekombinowane i osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX.

Zgodnie z opisem programu lekowego: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)* w programie uczestniczą osoby do ukończenia 18 roku życia.

Do modułu profilaktyki pierwotnej włączane są (dla hemofilii B):

- ⊗ dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii B, o poziomie aktywności czynnika krzepnięcia IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego - substancją która finansowana jest u tych chorych są koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia IX;
- ⊗ nowozdiagnozowane dzieci z ciężką postacią B, wcześniej nie leczone czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) – substancją koncentraty rekombinowane czynniki krzepnięcia IX, minimum II generacji.

Do modułu profilaktyki wtórnej włączane są:

- ⊗ dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chore na hemofilię B, po wystąpieniu wylewów do stawów - substancją która finansowana jest u tych chorych są koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia IX.





Na podstawie powyższych informacji można wnioskować, że w populacji dzieci, w ramach profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej komparator dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia stanowią **osoczopochodne czynniki krzepnięcia stosowane w ramach profilaktyki** odpowiednio pierwotnej lub wtórnej. Z kolei w populacji, ukończyła 18 lat ze względu na fakt, że profilaktyka nie jest stosowana, komparator stanowić będzie **leczenie na żądanie przy zastosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia**. Oba komparatory stanowią refundowaną technologię opcjonalną.

## 5.1. Komparator – osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX

Charakterystyka osoczopochodnych koncentratów czynnika IX została wykonana w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Immunine®* [39]. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ (okres od początku stycznia 2013 roku do końca stycznia 2014 roku) stwierdzono, iż jest to jedyny w rzeczywistości refundowany komparator.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.03.2008 rok. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Baxter Polska Sp. z o.o.

Dostępny jest on w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [39].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) osoczopochodne koncentraty czynnika IX należą do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwkrwotoczne, ATC kod: B02 BD 04 [39].

### 5.1. Działanie leku

Czynnik IX jest glikoproteiną o pojedynczym łańcuchu i masie cząsteczkowej około 68,000 Daltonów. Jest czynnikiem krzepnięcia zależnym od witaminy K syntetyzowanym w wątrobie. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym szlaku krzepnięcia krwi oraz przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w szlaku zewnątrzpochodnym. Aktywny czynnik IX wraz z aktywnym czynnikiem VIII aktywują czynnik X. Aktywny czynnik X powoduje przekształcenie protrombiny w trombinę. Trombina przekształca następnie fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do powstania skrzepu [39].

## 5.1. Zarejestrowane wskazanie

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 [39].

## 5.1. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

### Dawkowanie

Dawkowanie oraz czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od ciężkości niedoboru czynnika IX, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego chorego.

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 razie wystąpienia następujących przypadków krwawień aktywność czynnika IX nie powinna spadać poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiadającym przedziale czasu.

W trakcie leczenia zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika IX, aby dobrać podawaną dawkę i częstotliwość powtarzanych infuzji. W szczególności w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę krzepnięcia (aktywność czynnika IX). Indywidualni pacjenci mogą różnić się

w odpowiedzi na czynnik IX, osiągając różne poziomy odzyskania *in vivo* i wykazując różne okresy półtrwania.

W długotrwałej profilaktyce krwawień u chorych 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 chorych, konieczne może być skrócenie odstępu pomiędzy dawkami lub podanie wyższych dawek [39].

### Dzieci

Brak jest wystarczających danych, aby zalecać stosowanie IMMUNINE u dzieci poniżej 6 roku życia. Z tego powodu nie można zalecać dawkowania [39].

### **Sposób podawania**

Produkt należy podawać drogą dożylną. Zaleca się, aby nie podawać więcej niż 2 ml na minutę [39].

## **6. Analiza systemu refundacji**

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa, produkt BeneFIX®) znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.*

Jest on refundowany w ramach programu lekowego - *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)* i finansowany w ramach grupy limitowej 1091.1 Factor IX coagulationis humanus recombinate i wydawany są bezpłatnie. Finansowane rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX jest jednak ograniczone wyłącznie do pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Nie obejmuje natomiast pierwotnej profilaktyki krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii B, o poziomie aktywności czynnika krzepnięcia IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego ani wtórnej profilaktyki krwawień

---

prowadzonej u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię B, po wystąpieniu wylewów do stawów. Programem profilaktycznym nie są również objęci pacjenci powyżej 18 roku życia.

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX znajdują się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.* Refundowane są one w ramach programu lekowego - *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)*, i finansowane w ramach grupy limitowej 1091.2 Factor IX coagulationis humanus i wydawane są bezpłatnie. Finansowane są trzy produkty lecznicze Berinin P, Immunine, Mononine, Octanine F.

Ponadto rekombinowane i osoczopochodne czynniki krzepnięcia stosowane są w leczeniu na żądanie w ramach *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018* [23].

---

---

## 7. Przegląd systematyczny

### 7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIpB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (██████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

---

analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.3.2, 0, 0, 7.6.2.

## 7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (hemofilia B) oraz interwencji badanej i komparatora (czynnik krzepnięcia IX) – zastosowano jedno zapytanie opisujące jednocześnie interwencję i komparator. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej i nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.5.

### 7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>2</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem*

<sup>2</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [8]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności



---

MZ w sprawie minimalnych wymagań [32]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dzieci oraz dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię B;
- ⊗ **interwencja:** rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, stosowany jako profilaktyka pierwotna lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® i programem lekowym;
- ⊗ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hemofilię A;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

### 7.3.3. Badania włączone

Cochrane Library) odnaleziono 2 150 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Z bazy The Cochrane Library uwzględniono zapytania z zakładek dotyczących opracowań wtórnych.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 8 publikacji.

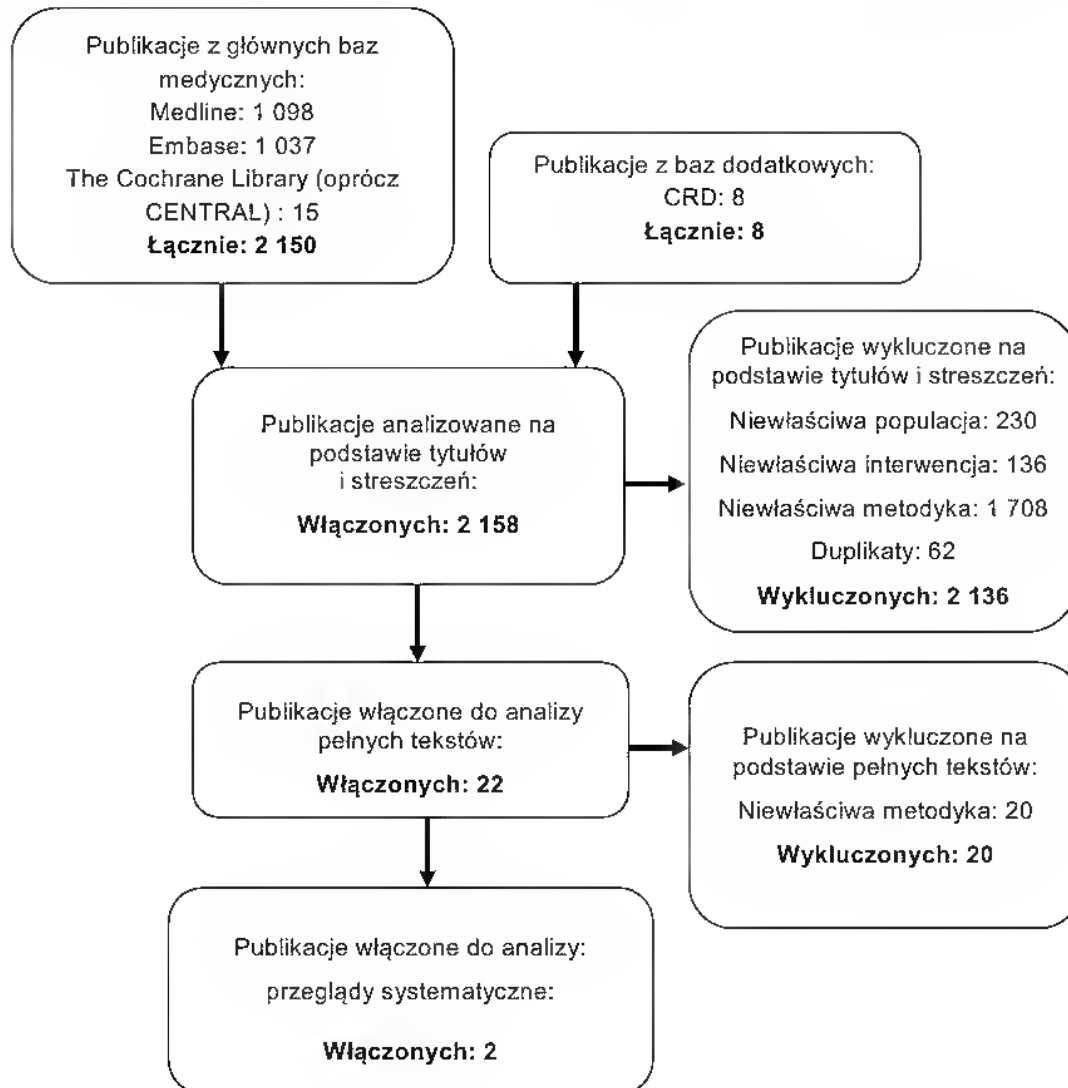
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Franchini 2012* [60] oraz *Berntorp 2012* [51]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki i ocena krytyczna odnalezionych przeglądów systematycznych zostały

---

przedstawione w rozdziale 7.9. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż ostatnie przeszukanie baz danych w ramach przeglądów wykonano w 2010 i 2011 roku w związku z czym istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że nie są one aktualne.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

---

## 7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne (porównanie rFIX względem pdFIX)

### 7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 7.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 7.3.1.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLWMIpB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę handlową i substancji czynnej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w profilaktyce pierwotnej i wtórnej krwawień u dzieci chorych na hemofilię B, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku. Na stronie *clinicaltrials.gov* w celu zawężenia wyszukiwania zastosowano dodatkowo zapytanie dotyczące populacji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem, jak również badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem w przypadku braku badań bezpośrednio je porównujących.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.5.

### 7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)

---

*design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dzieci oraz dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię B<sup>3</sup>;
- ⊕ **interwencja:** rekombinowany czynnik krzepnięcia IX BeneFIX®, stosowany jako profilaktyka pierwotna lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX®* i programem lekowym;
- ⊕ **komparator:**
  - ⊕ osoczo pochodne czynniki krzepnięcia IX stosowane jako profilaktyka pierwotna lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w odpowiednich *Charakterystykach Produktów Leczniczych*;
  - ⊕ dowolny: w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie;
  - ⊕ brak: w przypadku braku badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego włączano badania jednoramienne dla interwencji i komparatora, dla których możliwe będzie zestawienie wyników;
- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊕ **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.

<sup>3</sup> Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących populacji dzieci włączano również badania dotyczące populacji mieszanej obejmującej zarówno dorosłych jak i dzieci,

<sup>4</sup> Do zestawienia wyników badań jednoramiennych włączano również pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hemofilię A;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:** niezgodny z założonym (rozdział 5), inny niż wyżej wymieniony – kryterium tylko dla bezpośredniego porównania interwencji względem komparatora; dla badań do porównania pośredniego oraz badań jednoramiennych komparator nie był powodem wykluczenia;
- ⊗ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>5</sup>;
- ⊗ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytocznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊗ **populacja:** dzieci oraz dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię B<sup>6</sup>

---

<sup>5</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

<sup>6</sup> Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących populacji dzieci włączano również badania dotyczące populacji mieszanej obejmującej zarówno dorosłych jak i dzieci,



- ⊗ **interwencja:** rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, stosowany jako profilaktyka pierwotna lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX®*;
- ⊗ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej;

#### **Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:**

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hemofilię A;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊗ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

### 7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 189 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Z bazy The Cochrane Library uwzględniono jedynie wyniki z zakładki dotyczącej badań klinicznych (CENTRAL).

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 114 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 12 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLWMI PB, w której odnaleziono 4 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji.

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

Analiza została wykonana w oparciu o wyniki badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) dla interwencji i komparatora. Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących populacji docelowej do analizy włączano badania, w których co najmniej część chorych była leczona w ramach profilaktyki. Ponadto włączano również badania dla populacji mieszanej obejmującej zarówno dorosłych jak i dzieci.

Do oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) włączono następujące badania:

- ⊗ badanie *Valentino 2014* [82];
- ⊗ badanie *Monahan 2010* [69];
- ⊗ badanie *Shapiro 2005* [78];
- ⊗ badanie *Berntorp 2012* [52];
- ⊗ badanie *Lambert 2007* [65];
- ⊗ badanie *Poon 2002* [73];
- ⊗ badanie *Roth 2001* [74].

Dodatkowo jako uzupełnienie danych odnośnie skuteczności i/lub bezpieczeństwa rFIX dla badań *Monahan 2010* i *Berntorp 2012*, uwzględniono dane z raportu *EMA 2013* [54].

---

Do oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX (pdFIX) włączono następujące badania:

- ⊗ badanie *Serban 2012* [77];
- ⊗ badanie *Mauser-Bunschoten 2011* [68];
- ⊗ badanie *Lissitchkov 2011* [66];
- ⊗ badanie *Lissitchkov 2010* [67];
- ⊗ badanie *Gascoigne 2004* [61];
- ⊗ badanie *Knobe 2002* [64];
- ⊗ badanie *Berntorp 2001* [53].

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono dwie dodatkowe publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dostarczające dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej. Były to dwie *Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®*. Jedna publikowana przez EMA [55] a druga przez FDA [59].

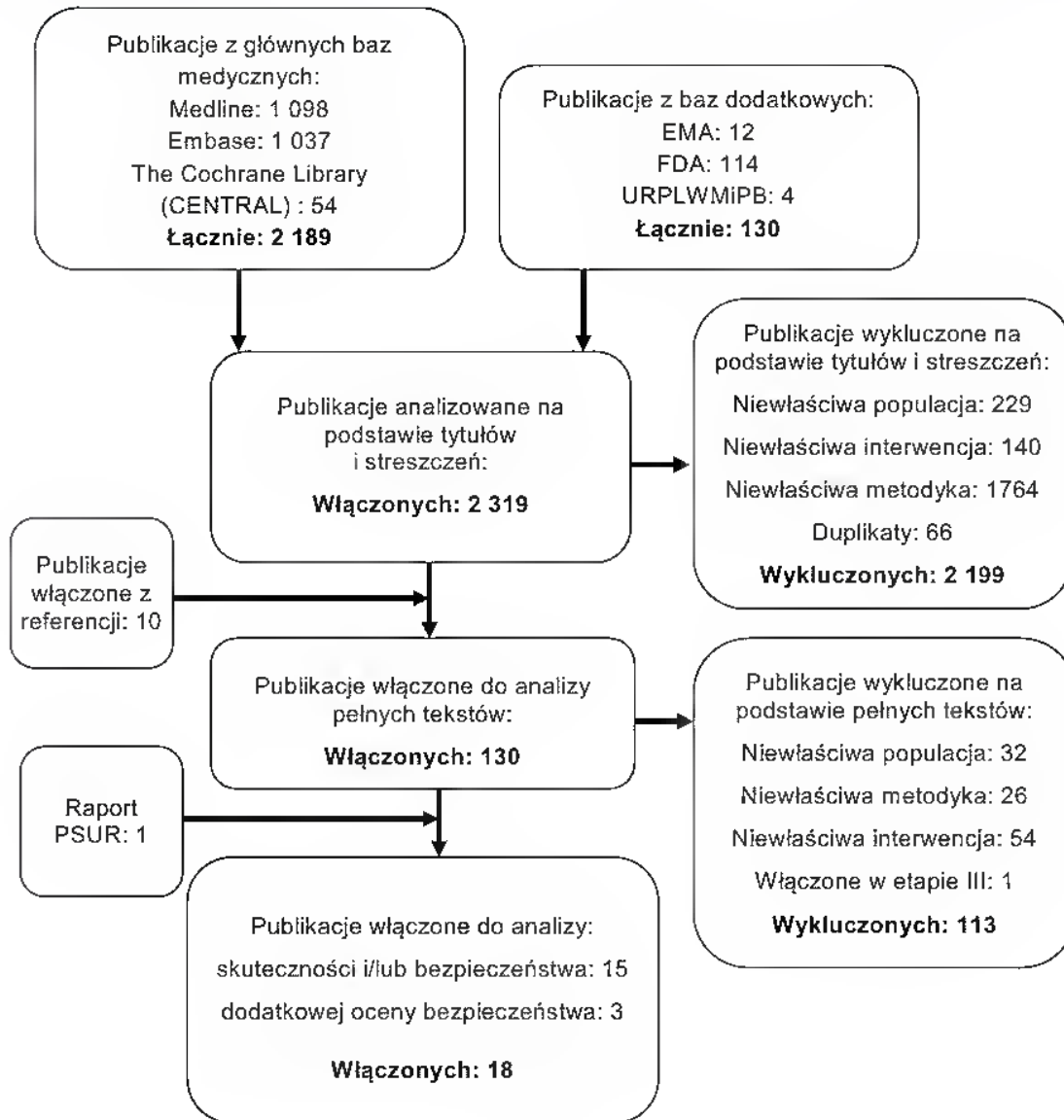
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym jedno zakończone (nieopublikowane) i dwa badania w toku rekrutujące chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.1.

Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano okresowy raport o bezpieczeństwie interwencji badanej (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*), który został uwzględniony w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

---

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

## 7.5. III etap – badania pierwotne (porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B)

### 7.5.1. Strategia wyszukiwania

W III etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 7.5.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 7.3.1.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.4.

### 7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię B<sup>7</sup>;
- ⊗ **interwencja:** rekombinowany czynnik krzepnięcia IX BeneFIX®, stosowany jako profilaktyka pierwotna<sup>8</sup> lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX®* i programem lekowym;

---

<sup>7</sup> Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących dla populacji docelowej włączano również badania dotyczące populacji mieszanej obejmującej dorosłych oraz dzieci (gdy średnie wieku lub odsetki uczestników będą wskazywały na przewagę dorosłych) jak również badania dotyczące dorosłych starszych niż 26 lat,

<sup>8</sup> Uwzględniono również profilaktykę pierwotną ponieważ w analizie uwzględniano również badania, w których chorzy stosowali analizowaną interwencję od dzieciństwa jako profilaktykę pierwotną aż do dorosłości.

- ⊗ **komparator:**
  - ⊗ osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX lub rekombinowany czynnik krzepnięcia stosowane jako leczenie na żądanie zgodnie z dawkowaniem zalecanym w odpowiednich *Charakterystykach Produktów Leczniczych*;
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ **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.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hemofilię A;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:** niezgodny z założonym (rozdział 5), inny niż wyżej wymieniony;
- ⊗ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>9</sup>;
- ⊗ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

---

<sup>9</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

---



---

### 7.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 189 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Z bazy The Cochrane Library uwzględniono jedynie wyniki z zakładki dotyczącej badań klinicznych (CENTRAL).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje.

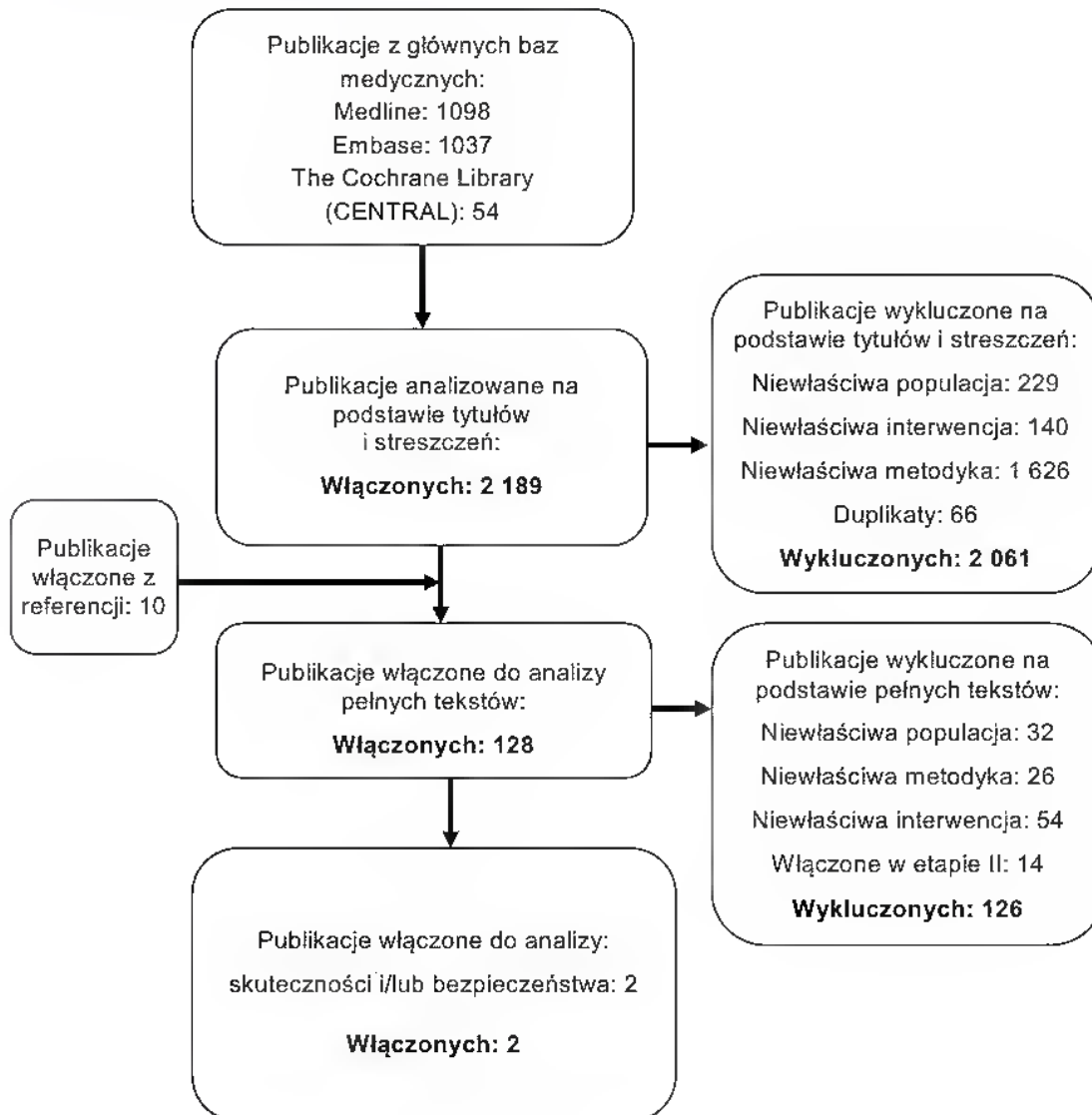
Do analizy włączono następujące badania w których porównywano profilaktykę względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B:

- ⊗ badanie randomizowane *Valentino 2014* [82],
- ⊗ badanie obserwacyjne *Jackson 2014* [62].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

---

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

## 7.6. IV etap – badania pierwotne porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B lub A)

Ze względu na fakt, iż dla porównania profilaktyki względem leczenia na żądanie dla hemofilii B odnaleziono jedynie 2 badania, w których w ramach analizy skuteczności oceniano głównie różnice w częstości krwawień, co nie stanowi najbardziej optymalnego punktu końcowego ze względu na fakt, iż celem profilaktyki jest zapobieganie występowaniu krwawień a celem leczenia na żądanie leczenie, gdy krwawienia wystąpią. W związku z powyższym zdecydowano, że analiza zostanie uzupełniona o dane odnośnie m.in. jakości życia chorych, ocenę zmian w stawach, częstości wykonywania zabiegów ortopedycznych czy hospitalizacji dla porównania profilaktyki i leczenia na żądanie z badań, w których uczestniczyli zarówno chorzy na hemofilię A, jak i hemofilię B. W literaturze wskazuje się, że z klinicznego punktu widzenia obie postaci hemofilii są nierozróżnialne pod względem objawów klinicznych, a w związku z tym, że większość wyników badań dotyczy chorych na hemofilię A, są one ekstrapolowane na populację chorych na hemofilię B [24]. Z najnowszych danych wynika jednak, że przebieg hemofilii B może być trochę łżejszy, a chorzy mogą uzyskiwać lepsze długookresowe efekty kliniczne [24]. W związku z powyższym uwzględnienie danych dla chorych na hemofilię A można uznać jako podejście konserwatywne, gdyż wyniki uzyskiwane wyłącznie w populacji chorych na hemofilię B mogłyby być lepsze.

### 7.6.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (hemofilia) oraz interwencji badanej (czynniki krzepnięcia IX) i komparatora (leczenie na żądanie). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje pogrupowane pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.4.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

## 7.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli do 26 roku życia chorzy na hemofilię A lub B<sup>10</sup>;
- ⊗ **interwencja:** osoczopochodne lub rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII lub IX, stosowane jako profilaktyka pierwotna<sup>11</sup> lub wtórna zgodnie z dawkowaniem zalecanym w odpowiednich *Charakterystykach Produktów Leczniczych* i programem lekowym;
- ⊗ **komparator:**
  - ⊕ osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX lub rekombinowany czynnik krzepnięcia stosowane jako leczenie na żądanie zgodnie z dawkowaniem zalecanym w odpowiednich *Charakterystykach Produktów Leczniczych*;
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną

<sup>10</sup> Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących dla populacji docelowej włączano również badania dotyczące populacji mieszanej obejmującej dorosłych oraz dzieci (gdy średnie wieku lub odsetki uczestników będą wskazywały na przewagę dorosłych) jak również badania dotyczące dorosłych starszych niż 26 lat, nie włączano badań, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy na hemofilię A

<sup>11</sup> Uwzględniono również profilaktykę pierwotną ponieważ w analizie uwzględniano również badania, w których chorzy stosowali analizowaną interwencję od dzieciństwa jako profilaktykę pierwotną aż do dorosłości, spośród rekombinowanych czynników krzepnięcia IX, uwzględniano dane dla produktu BeneFIX®

(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<sup>12</sup>.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. badania w których uczestniczyli wyłącznie chorzy na hemofilię A;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:** inny niż wyżej wymieniony;
- ⊗ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>13</sup>;
- ⊗ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 7.6.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 266 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Z bazy The Cochrane Library uwzględniono jedynie wyniki z zakładki dotyczącej badań klinicznych (CENTRAL).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji. Wszystkie włączone publikacje to badania obserwacyjne.

Do analizy włączono następujące publikacje, w których porównywano profilaktykę względem leczenia na żądanie w populacji obejmującej chorych na hemofilię A i B:

- ⊗ badanie *Fischer 2002* (wraz z publikacją *Fischer 2003*) [58, 57];
- ⊗ badanie *Khoriaty 2005* [63];
- ⊗ badanie *Mondorf 2013* [70];
- ⊗ badanie *Noone 2011* [71];

<sup>12</sup> Ograniczenie wprowadzono, ze względu na zmiany odnośnie stopnia oczyszczenia czynników krzepnięcia na przełomie lat 80-tych i 90-tych.

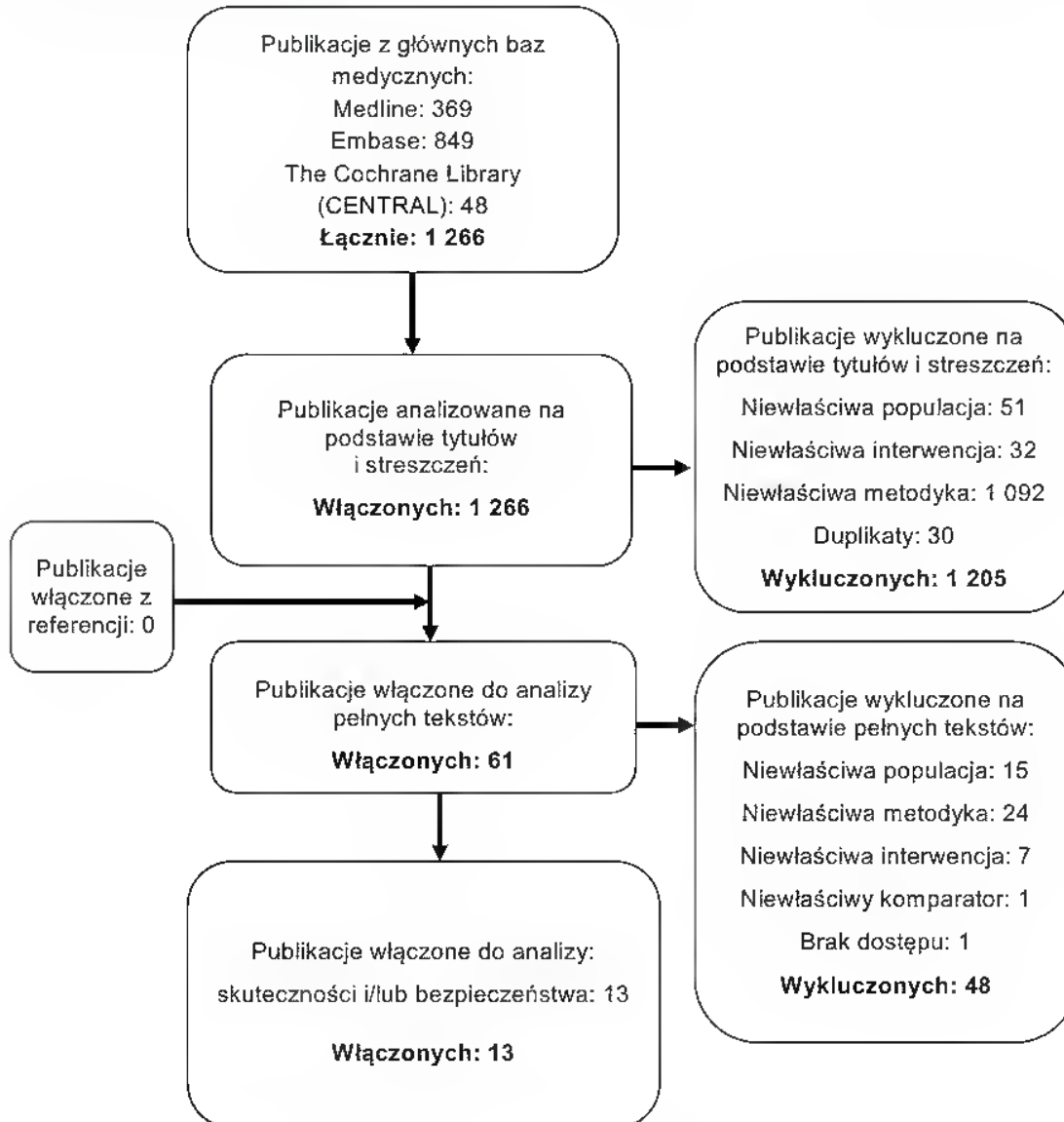
<sup>13</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

- 
- ⊗ badanie *Noone 2013* [72];
  - ⊗ badanie *Schramm 2002* (wraz z publikacją *Royal 2002*) [76, 75];
  - ⊗ badanie *Steen Carlsson 2003* [79];
  - ⊗ badanie *Szucs 1998* [80];
  - ⊗ badanie *Tagliaferri 2008* [81];
  - ⊗ badanie *Van Djik 2005* [83];
  - ⊗ badanie *Fischer 2001b* [56].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.



**Rysunek 4.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – IV etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

## 7.7. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [8]. W załączniku 11.8 (Tabela 99) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [18]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [42], a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [31]. W załączniku 11.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 99, Tabela 100, Tabela 101).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [12] (wzór skali w tabeli w załączniku 11.8, Tabela 102).

## 7.8. Analiza statystyczna

W badaniach z grupą kontrolną skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak krwawień) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. roczna częstość krwawień) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym

podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W ramach analizy porównawczej wyników z badań jednoramiennych (oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania krwawień) przedstawiano jako liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami lub liczby zdarzeń. Dla zmiennych o charakterze ciągłym dane przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe. Ze względu na brak dostępnych danych jednostkowych nie obliczano parametrów statystycznych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 11.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
<b>NNT</b>	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
<b>NNH</b>	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
<b>MD</b>	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Źródło: opracowanie własne

## 7.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono dwa przeglądy systematyczne: *Franchini 2012* oraz *Berntorp 2012*. Do przeglądu *Franchini 2012* włączono łącznie 11 badań dotyczących stosowania koncentratów czynnika IX u chorych na hemofilię B<sup>14</sup>, w tym 6 badań dotyczyło rFIX (BeneFIX®) (badania *Roth 2001*, *Ragni 2002*, *Poon 2002*, *Shapiro 2005*, *Lambert 2007*, *Monahan 2010*), natomiast 5 publikacji, dotyczyło oceny 4 różnych pdFIX (Mononine®, Haemonine®, Alphanine®, AimaFIX®) (badania *Shapiro 1996*, *Hoots 2003*, *Ruiz-Saez 2005*, *Serban 2011*, *Lissitchkov 2011*). Do przeglądu *Berntorp 2012* włączono 4 badania dla hemofilii B, w tym 3 dla produktu BeneFIX® *Roth 2001*, *Ragni 2002*, *Shapiro 2005*, oraz jedno dla osoczopochodnego czynnika krzepnięcia (dotyczyło leczenia na żądanie).

### 7.9.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych

Celem przeglądu *Franchini 2012* była ocena bezpieczeństwa koncentratów cz. IX (osoczopochodnych i rekombinowanych) pod kątem częstotliwości występowania działań niepożądanych niezwiązanych z wystąpieniem zakrzepicy oraz inhibitorów w czasie terapii substytucyjnej czynnikiem IX.

W ramach omawianego przeglądu uwzględniono dane z 11 badań, w których uczestniczyło 578 chorych na hemofilię B (451 przyjmujących rFIX oraz 127 pdFIX), zarówno uprzednio leczonych, jak i nieleczonych. W analizowanym przeglądzie systematycznym nie analizowano wyników w podziale na wiek, w wyniki analizowano łącznie dla dorosłych i dzieci.

W sumie odnotowano 102 działania niepożądane (84 w ramach stosowania rFIX<sup>15</sup> oraz 18 związanych z podawaniem pdFIX<sup>16</sup>), z czego 2 uznano za ciężkie (w tym: u 1 chorego duszność oraz u 1 chorego dreszcze, w obu przypadkach chorzy otrzymywali rFIX).

<sup>14</sup> Do przeglądu włączono również badania dotyczące stosowania koncentratów czynników krwi u chorych na hemofilię A oraz chorobę von Willebranda, jednakże nie zostały one uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ich ocena nie była celem tego opracowania

<sup>15</sup> 84 działania niepożądane u 33 chorych

<sup>16</sup> 18 działań niepożądanych u 18 chorych

---

Pozostałe 100 działań uznano za inne niż ciężkie, wśród których najczęściej wymieniane to: pokrzywka, biegunka oraz niewielkie reakcje alergiczne.

Na podstawie wyników przeglądu należy stwierdzić, że rFIX jest terapią równie bezpieczną co pdFIX w odniesieniu do częstości niezakrzepowych oraz niezwiązanych z inhibitorami działań niepożądanych.

W przeglądzie *Berntorp 2012* przedstawiono ogólne wnioski dotyczące porównania rekombinowanych i osoczopochodnych czynników krzepnięcia jak również profilaktyki względem leczenia na żądanie. Wykazano w nim, iż dane z badań klinicznych są niewystarczające aby jednoznacznie wskazać czy istnieją różnice w efekcie działania rekombinowanych i osoczopochodnych czynników krzepnięcia.

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. 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.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono podsumowanie charakterystyki odnalezionych przeglądów oraz wnioski jego autorów.

---



**Tabela 12.**  
**Charakterystyka i wnioski autorów odnalezionego przeglądu systematycznego**

Badanie	Kryteria Cooka	Przeszukane bazy i data ich zamknięcia	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Franchini 2012	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	Bazy Medline, Embase i Scopus Wrzesień 2011 roku	Ocena rodzajów i częstotliwości niezakrzepowych oraz niezwiązanych z rozwojem inhibitorów działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu osoczopochodnych i rekombinowanych koncentratów czynnika IX u chorych na hemofilię B	11 prospektywnych badań z udziałem co najmniej 10 chorych  rFIX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roth 2001;</li> <li>• Poon 2002;</li> <li>• Shapiro 2005;</li> <li>• Lambert 2007;</li> <li>• Monahan 2010.</li> </ul> pdFIX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serban 2011;</li> <li>• Lissitchkov 2011.</li> </ul>	Zebrane dane wskazują, że działania niepożądane (po wyłączeniu tych związanych z rozwojem inhibitora lub zakrzepicy) występują rzadko, w większości przypadków jako pokrzywka, biegunka łagodna reakcje alergiczne lub wysypka.  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 osoczopochodnymi i rekombinowanymi.  Dane przedstawione w przeglądzie potwierdzają wysoki stopień bezpieczeństwa produktów stosowanych obecnie w terapii zastępczej cz. IX.

Badanie	Kryteria Cooka	Przeszukane bazy i data ich zamknięcia	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Berntorp 2012	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	Bazy PubMed, NHSEED, Cochrane Library, EMBASE i inne istotne bazy Październik 2010	Ocena krótko- i długookresowych efektów różnych strategii terapeutycznych	Dla hemofilii B włączono 4 badania, w tym 3 dla produktu produktu BeneFIX®: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roth 2001;</li> <li>• Ragni 2002;</li> <li>• Shapiro 2005.</li> </ul> Badanie włączone dla osoczopochodnego czynnika krzepnięcia dotyczyło leczenia na żądanie.	^Dane z badań klinicznych są niewystarczające aby jednoznacznie wskazać czy istnieją różnice w efekcie działania rekombinowanych i osoczopochodnych czynników krzepnięcia. 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. 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.

^w przeglądzie wnioski przedstawiono łącznie dla hemofilii A i B  
 Źródło: opracowanie własne

---

## 7.10. Włączone badania pierwotne

### 7.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

#### 7.10.1.1. Porównanie rFIX względem pdFIX

Do analizy włączono 7 badań, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu BeneFIX®. Dwa badania dotyczyły wyłącznie populacji dzieci, natomiast pozostałe obejmowały populację mieszaną tj. uczestnikami byli zarówno dzieci jak i dorośli.

Metodyka badań włączonych jak również charakterystyki chorych w nich uczestniczących były bardzo zróżnicowane.

Badania dotyczące populacji dzieci to prospektywne, eksperymentalne badania jednoramienne. W jednym (badanie *Monahan 2010*) uczestniczyli wcześniej leczeni chorzy, u których zdiagnozowano ciężką postać choroby. Z kolei w drugim badaniu (*Shapiro 2005*) uczestniczyli chorzy na ciężką lub umiarkowaną postać choroby, wcześniej nieleczeni. W badaniach chorzy mogli stosować rFIX w ramach profilaktyki lub jako leczenie „na żądanie”. W obu badaniach w ramach analizy skuteczności wyodrębniono wyniki dla podgrupy chorych stosujących profilaktykę rutynową, natomiast ocena bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych uczestniczących w badaniu. Okresy obserwacji były zróżnicowane i wynosiły średnio od 28,6 tygodnia do 165 tygodni.

Dla populacji mieszanej uwzględniono jedno badanie randomizowane (dane z pojedynczych ramion), dwa prospektywne badania eksperymentalne, jeden prospektywny rejestr (europejski) oraz jedno badanie oceniające bezpieczeństwo rFIX po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniu randomizowanym nie podano informacji o stosowanym uprzednio schemacie terapeutycznym, jednak chorzy nie mogli stosować przed włączeniem do badania czynników krzepnięcia w ramach profilaktyki. Badania eksperymentalne dotyczyły populacji wcześniej leczonej ze zdiagnozowaną hemofilią umiarkowaną do ciężkiej. W badaniu *Lambert 2007* chorzy stosowali różne rodzaje profilaktyki lub leczenie „na żądanie”, wyniki przedstawiono łącznie. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił średnio od 25,6 tygodnia do 32 tygodni. W badaniu *Roth 2001* większość chorych stosowała rutynową lub przerywaną profilaktykę. W ramach analizy skuteczności wyodrębniono dane dla rutynowej profilaktyki wtórnej, natomiast dane dla bezpieczeństwa były analizowane łącznie niezależnie od schematu w jakim stosowany był rFIX.

---

---

Publikacja *Berntorp 2012* opisuje wyniki prospektywnego rejestru, w którym uczestniczyli chorzy na hemofilię łagodną, umiarkowaną lub ciężką. Większość z nich (68,8%) była wcześniej leczona. Chorzy mogli stosować rFIX w ramach profilaktyki lub jako leczenie na żądanie. Nie podano jednak informacji, u jakiego odsetka chorych stosowano profilaktykę, a wyniki przedstawiono łącznie. Okres obserwacji w badaniu był uzależniony od stosowanej przez chorych postaci leku i wynosił powyżej 6 lat dla chorych stosujących oryginalną postać leku i nie więcej niż 1,5 roku dla zmienionej postaci leku (aktualnie jest to postać stosowana w praktyce klinicznej). Istotnym jest, że w ramach analizy bezpieczeństwa część wyników przedstawiono dla populacji dzieci.

Do analizy włączono również jako dodatkowe dane wyniki z badania *Poon 2002*. Jest to badanie, w którym przedstawiono wyniki odnośnie częstości występowania inhibitora po wprowadzeniu rFIX do obrotu. Pomimo braku informacji czy terapia była zastosowana w ramach profilaktyki badanie zostało uwzględnione w analizie ze względu na dużą liczebność populacji i długi okres obserwacji.

Wstępną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę w rozdziale 11.6.1.

---

**Tabela 13.**  
Charakterystyka badań włączonych do analizy, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo rFIX – uwzględnione do porównania względem pdFIX

Badanie	Metodyka	Mediana wieku (zakres) [lata]	Odsetek dzieci	Postać hemofilii, n (%)			Wcześniejsza terapia FIX, n (%)	Schemat podawania rFIX, sposób prezentacji danych w analizie	Okres obserwacji
				Łagodna	Umiarkowana	Ciężka			
<b>Populacja dzieci</b>									
Monahan 2010	Prospektywne, eksperymentalne, N=25	2,0 (0,6; 4,0)	100,0	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (100,0)	24 (96,0)	U chorych stosowano profilaktykę rutynową, przerywaną, okołoooperacyjną lub leczenie „na żądanie”. W ramach analizy skuteczności wyodrębniono wyniki dla chorych stosujących profilaktykę rutynową. Wyniki w ramach oceny bezpieczeństwa łącznie dla profilaktyki i leczenia na żądanie (88% chorych profilaktyka). W badaniu 32% chorych miało wcześniej krwotoki do stawów co wskazuje, że u części chorych mogła być zastosowana profilaktyka wtórna.	Ogółem: mediana 31,3 tyg., zakres 7,9 do 65,3 tyg. Dla profilaktyki: średnia 28,6 tyg., zakres 8,2 do 49,4 tyg.
Shapiro 2005	Prospektywne, eksperymentalne, N=63	0,75 (0; 14,0)	100,0	0 (0,0)	22 (35,5)	40 (64,5)	0 (0,0)	Spośród 63 chorych 42 chorych stosowało profilaktykę pierwotną lub wtórna** w tym 32 rutynową. W ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych stosujących profilaktykę rutynową. Wyniki odnośnie bezpieczeństwa łącznie (50,8% chorych profilaktyka)	Ogółem: średnia 165 tyg., SD 71 tyg. Dla profilaktyki: średnia od 58 tyg., SD 36 tyg. do 76 tyg., SD 32 tyg.

Badanie	Metodyka	Mediana wieku (zakres) [lata]	Odsetek dzieci	Postać hemofilii, n (%)			Wcześniejsza terapia FIX, n (%)	Schemat podawania rFIX, sposób prezentacji danych w analizie	Okres obserwacji
				Łagodna	Umiarkowana	Ciężka			
<b>Populacja mieszana (dzieci i dorośli)</b>									
Lambert 2007	Prospektywne, eksperymentalne <sup>###</sup> , N=34	28,32 <sup>***</sup> (12; 61)	b/d	Nie	Tak	Tak	34 (100,0)	<p>Profilaktyka rutynowa, przerywana lub okołoperacyjna i/lub leczenie na żądanie (nie podano informacji u jakiego odsetka chorych stosowano poszczególne rodzaje terapii).<sup>###</sup></p> <p>Nie wyodrębniono wyników dla profilaktyki w analizie skuteczności i bezpieczeństwa wyniki przedstawiono łącznie.</p>	<p>Ogółem: mediana 32 tyg., zakres 0,14 do 60,71 tyg.</p> <p>Dla profilaktyki: średnia 25,6 tyg., zakres 9,3 do 40,0 tyg.</p>
Roth 2001	Prospektywne, eksperymentalne, N=56	23 (4; 56)	33,9 <sup>^</sup>	0 (0,0)	10 (17,8)	46 (82,1)	56 (100,0)	<p>Spośród 56 chorych 47 chorych stosowało rutynową lub przerywaną profilaktykę z tego 19 chorych stosowało rutynową profilaktykę wtórną, stosowaną 2-3 razy w tyg. Wyniki analizy skuteczności przedstawiono dla podgrupy chorych stosujących rutynową profilaktykę wtórną. Wyniki odnośnie bezpieczeństwa łącznie (33,9 rutynowa profilaktyka wtórna).</p>	<p>Ogółem: Mediana 106 tyg.</p>



Badanie	Metodyka	Mediana wieku (zakres) [lata]	Odsetek dzieci	Postać hemofilii, n (%)			Wcześniejsza terapia FIX, n (%)	Schemat podawania rFIX, sposób prezentacji danych w analizie	Okres obserwacji
				Łagodna	Umiarkowana	Ciężka			
Berntorp 2012	Prospektywne, obserwacyjne, rejestr europejski, N=218	30,1*** (<1; 79)	30,3	65 (30,1)	79 (36,6)	72 (33,3)	150 (68,8)	Profilaktyka oraz leczenie na żądanie (nie podano informacji u jakiego odsetka chorych stosowano poszczególne rodzaje terapii). Nie wyodrębniono wyników dla profilaktyki w analizie skuteczności i bezpieczeństwa wyniki przedstawiono łącznie. W analizie bezpieczeństwa wyodrębniono część wyników dla populacji dzieci.	Ogółem: u chorych stosujących oryginalną postać leku ≥6 lat, u chorych stosujących zmienioną postać leku# ≤1,5 roku
Valentino 2014	Randomizowane, otwarte, N=50	27,7 (13,9)*	b/d	Nie	Tak	Tak	b/d (wskazano jedynie że chorzy nie mogli przed włączeniem do badania stosować FIX w ramach PROF <sup>AA</sup> )	W badaniu przedstawiono wyniki dla dwóch grup chorych stosujących profilaktykę raz w tygodniu lub dwa razy w tygodniu	
Poon 2002	Kanadyjskie dane po wprowadzeniu rFIX do obrotu, N=244	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	W badaniu przedstawiono wyniki odnośnie częstości występowania inhibitora, pomimo braku informacji czy terapia była zastosowana w ramach profilaktyki badanie zostało uwzględnione w analizie ze względu na dużą liczebność populacji i długi okres obserwacji.	Ogółem: od 1 do 5 lat

\*średnia (SD)

\*\*nie podano informacji ilu chorych stosowało profilaktykę wtórną;

\*\*\*średnia;

#zmieniona postać jest aktualnie stosowana w praktyce klinicznej;

---

##w fazie randomizowanej porównywano biorównoważność dwóch form rFIX, a następnie chorzy w ramach fazy otwartej kontynuowali terapię nową postacią leku;

###mediana okresu obserwacji wynosiła 32 tyg., w tym czasie u 34 chorych zastosowano 1179 infuzji, co daje około jedną infuzję na tydzień na chorego, na tej podstawie wnioskowano, że profilaktyka mogła być stosowana u znacznego odsetka chorych;

^poniżej 15 r.ż.

^^terapia profilaktyczna

Źródło: opracowanie własne

---

---

W analizie uwzględniono również 7 badań, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo osoczowych czynników krzepnięcia IX.

Dla populacji dzieci włączono 2 badania. Pierwsze *Berntorp 2001* jest prospektywnym badaniem eksperymentalnym. Nie przedstawiono w nim szczegółowej charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu. Terapię stosowano w ramach profilaktyki długookresowej, okołoperacyjnej lub leczenia „na żądanie”, a wyniki przedstawiono łącznie. Mediana okresu obserwacji wynosiła 44 tygodnie. Drugie badanie (*Knobe 2002*) to retrospektywny *survey*, w którym uczestniczyli chorzy na ciężką postać hemofilii. U chorych w czasie 20-letniego okresu obserwacji stosowano leczenie profilaktyczne (nie określono jako rodzaj profilaktyki).

Pozostałe 5 badań dotyczyło populacji mieszanej obejmującej zarówno dorosłych jak i dzieci. Cztery z nich to prospektywne badania eksperymentalne. Uczestniczyli w nich chorzy wcześniej leczeni, w większości przypadków ze zdiagnozowaną ciężką hemofilią (u części chorych umiarkowana). W dwóch badaniach (*Lissitchkov 2010 i Lissitchkov 2011*) w ramach oceny skuteczności wyodrębniono wyniki dla profilaktyki ciągłej, a ocena bezpieczeństwa dotyczyła pdFIX stosowanego w różnych schematach dawkowania. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 52 tygodnie. W badaniu *Mauser-Bunschoten 2011* profilaktyka była stosowana u 23% chorych, nie wyodrębniono jednak wyników dla tej podgrupy chorych. Mediana okresu obserwacji w tym badaniu wynosiła 161 tygodni. Z kolei w badaniu *Serban 2012* wszyscy chorzy stosowali leczenie profilaktycznie nie podano jednak informacji jaki był to rodzaj profilaktyki. Badanie to składało się z 3 części, w ramach których analizowano niezależnie wyniki będące przedmiotem niniejszego opracowania. Pierwsza część została opisana jako farmakokinetyczna o okres obserwacji w niej wynosił co najmniej 6 miesięcy, chorzy biorący udział w tej części badania mogli następnie wziąć udział w programie indywidualnego stosowania który trwał od 109 do 409 dni. Trzecia część badania została opisana jako część dotycząca bezpieczeństwa (pomimo, iż oceniano w niej również parametry określające skuteczność). Okres obserwacji w tej części wynosił 6 miesięcy lub 50 dni ekspozycji na pdFIX, w zależności co nastąpiło pierwsze.

Do analizy włączono również retrospektywny *survey*, w którym uczestniczyli chorzy na hemofilię łagodną do ciężkiej, w większości przypadków wcześniej leczeni. Terapia była stosowana jako profilaktyka u 22,8% chorych, przy czym nie określono jak był to rodzaj profilaktyki a wszystkie wyniki przedstawiono łącznie. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił około 2 do 3 lat.

---

---

Wstępną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę w rozdziale 11.6.1.

---

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pdFIX - - uwzględnione do porównania względem rFIX**

Badanie, nazwa handlowa pdFIX	Metodyka	Mediana wieku (zakres) [lata]	Odsetek dzieci	Postać hemofilii, n (%)			Wcześniej-sza terapia FIX, n (%)	Schemat dawkowania rFIX, sposób prezentacji danych w analizie	Okres obserwacji
				Łagodna	Umiarkowana	Ciężka			
<b>Populacja dzieci</b>									
<i>Berntorp 2001, Immunine®</i>	Prospektywne, eksperymentalne, N=10	9 (2; 11)	100,0	b/d	b/d	b/d	b/d	Profilaktyka długookresowa, okołoperacyjna lub leczenie „na żądanie”. Nie wyodrębniono wyników dla profilaktyki w analizie skuteczności i bezpieczeństwa wyniki przedstawiono łącznie.	Ogółem: mediana 44 tyg., zakres 31,8 do 56,0 tyg.
<i>Knobe 2002, b/d</i>	Retrospektywne, survey, N=16	b/d	100,0	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (100,0)	b/d	Leczenie profilaktyczne (nie określono jaki rodzaj profilaktyki stosowano)	20 lat
<b>Populacja mieszana (dzieci i dorośli)</b>									
<i>Lissitchkov 2010, Grifols®</i>	Prospektywne, eksperymentalne, N=25	23,1* (8,83) <sup>#</sup>	40,0	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (100,0)	25 (100,0)	Profilaktyka (21,9% infuzji), profilaktyka przerywana (8,6%), leczenie łagodnych/umiarkowanych epizodów krwawień (68,1%), leczenie epizodów krwawień o ciężkim nasileniu (1,4%). W ramach oceny skuteczności wyodrębniono wyniki dla profilaktyki ciągłej. Wyniki odnośnie bezpieczeństwa łącznie. U 84% chorych występowały wcześniejsze wylewy do stawów, co wskazuje, że stosowano profilaktykę wtórną.	Ogółem: 52 tyg.
<i>Lissitchkov 2011, AlphaNine®</i>	Prospektywne, eksperymentalne, N=25	25,8* (8,68) <sup>#</sup>	24,0	Nie	Tak	Tak	25 (100,0)	Stosowano profilaktykę ciągłą i przerywaną, leczenie epizodów krwawień oraz profilaktykę	Ogółem: 52 tyg.

Badanie, nazwa handlowa pdFIX	Metodyka	Mediana wieku (zakres) [lata]	Odsetek dzieci	Postać hemofilii, n (%)			Wcześniej-sza terapia FIX, n (%)	Schemat dawkowania rFIX, sposób prezentacji danych w analizie	Okres obserwacji
				Łagodna	Umlarkowana	Ciężka			
								okolooperacyjną. W ramach oceny skuteczności wyodrębniono wyniki dla profilaktyki ciągłej. Wyniki odnośnie bezpieczeństwa łącznie. Ze względu na wiek chorych najprawdopodobniej badanie dotyczy profilaktyki wtórnej.	
<b>Mauser-Bunschoten 2011</b> Nonafact®	Prospektywne, eksperymentalne, N=26	30 (13; 60)	b/d	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (100,0)	26 (100,0)	Profilaktyka (23% chorych) lub leczenie „na żądanie”. Nie wyodrębniono wyników dla profilaktyki w analizie skuteczności i bezpieczeństwa wyniki przedstawiono łącznie.	Ogółem: mediana 161 tyg.
<b>Serban 2012,</b> Haemomine®	Prospektywne, eksperymentalne, N=14 część farmakokinetyczna (PK), N=15 części dot. bezpieczeństwa (BP)	26,9* (13; 45) część PK, 21,1 (12; 44) części BP	b/d	0 (0,0)	0 (0,0) część PK, 5 (33,3) części BP	13 (100,0) część PK, 10 (66,7) części BP	Tak <sup>##</sup>	Leczenie profilaktyczne (nie podano informacji jaki rodzaj profilaktyki) a w razie potrzeby leczenie doraźne	Ogółem: ≥6m-cy w części PK, 6 m-cy lub 50 dni ekspozycji w części BP, 109-409 dni w ramach program indywidualnego stosowania <sup>###</sup>
<b>Gascoigne 2004,</b> Replenine®	Retrospektywne, survey, N=114	32,9* (3; 81)	11,4**	10 (8,8)	41 (36,0)	63 (55,3)	112 (98,2)	Profilaktyka (nie określono jaki rodzaj) u 26 chorych (22,8%), u 10 chorych nie określono, pozostali leczenie na żądanie. Oceniano jedynie wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawione łącznie dla wszystkich chorych.	Ogółem: około 2-3 lata

\*średnia;



---

\*\*maksymalnie 10 lat;

#SD, do badania włączano chorych od 12 r.ż.;

## jedynie informacja w tytule publikacji;

### podawanie ciężko chorym osobom, którym nie można pomóc inaczej, leków nie posiadających jeszcze zezwolenia na stosowanie u ludzi (ang. *compassionate use*)

Źródło: opracowanie własne

---

### 7.10.1.2. Porównanie profilaktyki i leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B

W analizie uwzględniono również dwa badania w których porównywano profilaktykę względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B<sup>17</sup>.

Pierwsze z nich o badanie randomizowane, badanie skrzyżowane *Valentino 2014*. Badanie przypisano do kategorii II zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych, a jego jakość oceniono na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad.

W badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię B o umiarkowanie ciężkim lub ciężkim stopniu nasilenia, w wieku od 6 do 65 r.ż. (średnia wieku od 25,1 do 31,7 lat), nie stosujący uprzednio FIX w ramach profilaktyki.

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:

- ⊗ rFIX podawany dwa razy w tygodniu, w dawce 50 j.m./kg;
- ⊗ 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.

Drugim włączonym do analizy badaniem było badanie obserwacyjne *Jackson 2014*. Zostało ono zaklasyfikowane do kategorii IIID, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych, a jego jakość w skali NOS oceniono na 4 gwiazdki.

W badaniu uczestniczyło 67 dorosłych chorych na ciężką lub umiarkowaną hemofilię B. Mediana wieku uczestników badania wynosiła 35 lat.

U chorych stosowano profilaktykę wtórną lub leczenie na żądanie. U 90% w grupie profilaktyki była to profilaktyka rutynowa (≥45 tygodni w roku). Chorzy stosowali

---

<sup>17</sup> W ramach wyszukiwania zidentyfikowano badania, w których leczenie na żądanie było stosowane w tym samym czasie co profilaktyka o tych samych chorych, jednak dla części punktów końcowych wyodrębniono wyniki dla leczenia na żądanie, badań takich nie traktowano jako porównania profilaktyki i leczenia na żądanie

rekombinowane lub osoczopochodne czynniki krzepnięcia, przy czym rekombinowane były stosowane u 90% chorych.

Szczegółową tabelaryczną charakterystykę badań zamieszczono w załączniku, rozdział 11.6.1.

### **7.10.1.3. Porównanie profilaktyki i leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A lub B**

Do analizy porównawczej profilaktyki względem leczenia na żądanie włączono 13 publikacji opisujących wyniki 11 badań. Były to badania obserwacyjne, jednak szczegółowa charakterystyka ich metodyki wykazała, że są one bardzo zróżnicowane.

Na podstawie dwóch badań (*Mondorf 2013* oraz *Tagliaferri 2008*) możliwa była ocena wyników dla porównania chorych którzy zmienili terapię z leczenia na żądanie na profilaktykę względem tych kontynuujących profilaktykę. Z kolei na podstawie kolejnych dwóch badań (*Van Dijk 2005*, *Fischer 2001b*) porównywano długookresowe stosowanie profilaktyki względem przerywania jej stosowania (rozpoczęcia leczenia na żądanie). Na podstawie pozostałych badań możliwe było porównanie długookresowej skuteczności profilaktyki względem leczenia na żądanie. Ich jakość oceniono za pomocą skali NOS na 4 do 7 gwiazdek.

W badaniach uczestniczyli chorzy na hemofilię A lub B o nasileniu ciężkim lub umiarkowanym do ciężkiego. Odsetek chorych na hemofilię B, w badaniach dla których była możliwa ocena nie przekraczał 23%. Liczba chorych uczestniczących w badaniach była zróżnicowana i wynosiła od 26 do 1005.

Szczegółową tabelaryczną charakterystykę uwzględnionych badań zamieszczono w załączniku, rozdział 11.6.3. porównania profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B

### **7.10.2. Punkty końcowe**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenia hemofilii celem profilaktyki powinno być przeciwdziałanie krwawieniom i niszczeniu stawów, a tym samym jak najlepsze zachowanie funkcji układu mięśniowo-szkieletowego. Komplikacje związane z nawracającymi krwawieniami obejmujące poważne artropatie, przykurcze, czy guzy rzekome w obrębie mięśni, mogą przyczynić się do przewlekłego bólu, niepełnosprawności, znaczącego

ograniczenia mobilność chorego i przez to bezpośrednio wpływać na pogorszenie jakości życia. Dodatkowo może nastąpić potrzeba przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych takich jak całkowita wymiana stawu – najczęściej w obrębie stawu kolanowego.

W związku z powyższym w szczególne znaczenie kliniczne mają punkty końcowe dotyczące częstości występowania krwawień (zwłaszcza tych do stawów), oceny funkcjonowania stawów, jak również częstości wykonywania zabiegów ortopedycznych. Ponadto punkty końcowe oceniające jakość życia chorych za pomocą wystandaryzowanych kwestionariuszy mogą pomóc w ocenie ogólnego stanu zdrowia chorych zarówno w wymiarze fizycznym, jak i psychicznym.

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu chorych na hemofilię.

Informację odnośnie punktów końcowych, nie uwzględnionych w analizie zamieszczono w ramach charakterystyk badań zamieszczonych w załączniku (rozdział 11.6).

#### **7.10.2.1. Porównanie rFIX względem pdFIX**

W badaniach oceniano punkty końcowe dotyczące częstości występowania krwawień analizowane jako liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie, liczba zdarzeń, jak i roczna lub miesięczna częstość występowania krwawień. Uwzględniono też punkty końcowe, w których wyniki terapii były oceniane przez badacza i/lub chorego. Ponadto przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych i zgonów.

Jakość danych i wagę punktów końcowych oceniono w skali GRADE [12]. Jakość danych z badań *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Lambert 2007*, *Roth 2001* oceniono jako bardzo niską, są to prospektywne badania jednoramienne, co wyjściowo sprawia, iż nie można przyznać im jakości danych wyższej niż bardzo niska. Nie podwyższono jakości danych żadnego z badań ponieważ zidentyfikowano dodatkowe czynniki, które stanowią ograniczenia badań, których istnienie zgodnie z metodyką GRADE uniemożliwia podwyższenie oceny lub też nie zidentyfikowano czynników mogących wskazywać, że można podwyższyć ocenę. Jakość danych dla badań obserwacyjnych oceniono jako bardzo niską. Pomimo, iż badanie *Berntorp 2012* jest rejestrem przeprowadzonym na dużej próbie ze długim okresem obserwacji, ograniczenia badania dotyczące niepełnej spójności z populacją docelową oraz dużej utraty chorych, nie pozwoliły ocenić jakości jego danych

jako średnia. Podobnie w przypadku badania *Poon 2002* jakość danych została oceniona jako bardzo niska. Było to spowodowane faktem, iż dane odnośnie populacji były bardzo ograniczone i nie można jednoznacznie stwierdzić czy była ona zgodna z populacją docelową. Jakość danych z badania *Valentino 2014* została oceniona jako niska, ponieważ pomimo, iż jest to badanie randomizowane uwzględniono jedynie wyniki z pojedynczych ramion tego badania.

Jakość danych z badań eksperymentalnych jednoramiennych *Berntorp 2001*, *Lissitchkov 2010*, *Lissitchkov 2011*, *Mauser-Bunschoten 2011*, *Serban 2012* oceniono jako bardzo niską. Podstawę do takiej oceny podobnie jak badań ocenianych powyżej stanowiła ich metodyka. Jakość retrospektywnych badań obserwacyjnych *Knobe 2002* oraz *Gascoigne 2004* również 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* podstawę takiej oceny stanowiła niepełna zgodność z populacją docelową jak również łączne przedstawienie wyników dla różnych rodzajów profilaktyki oraz leczenia na żądanie.

Wagę punktów końcowych dotyczących częstości występowania krwawień oraz działań niepożądanych i zgonów oceniono jako krytyczną ponieważ są one kluczowe we wnioskowaniu o skuteczności i bezpieczeństwie interwencji badanej i komparatora. Wagę punktów końcowych dotyczących oceny terapii przez badacza i/lub chorego oceniono jako wysoką.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie punktów końcowych analizowanych w badaniach włączonych do analizy wraz z oceną w skali GRADE. W celu zachowania przejrzystości tabeli przedstawiono jedynie dane dla kategorii punktów końcowych. Szczegółowe dane odnośnie poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach 7.11 i 7.12, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo interwencji badanej i komparatora.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich wykorzystanie w analizie, w tabeli (Tabela 15) oznaczany był jako nie oceniany.

**Tabela 15.**  
**Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy – dla porównania rFIX względem pdFIX**

Badanie	Krwawienia	Ocena GRADE, jakość/waga	Ocena działania leku przez badacza i/lub chorego	Ocena GRADE, jakość/waga	Bezpieczeństwo terapii	Ocena GRADE, jakość/waga
<b>rFIX</b>						
<i>Monahan 2010</i>	Oceniano w czasie 28,6 tyg. lub 27,1 tyg.	Bardzo niska, krytyczna	Oceniano w czasie 28,6 tyg.	Bardzo niska, wysoka	Oceniano w czasie 31,3 tyg. lub 27,1 tyg.	Bardzo niska, krytyczna
<i>Shapiro 2005</i>	Oceniano w czasie od 58 do 76 tyg.	Bardzo niska, krytyczna	Oceniano w czasie od 58 do 76 tyg.	Bardzo niska, wysoka	Oceniano w czasie 165 tyg.	Bardzo niska, krytyczna
<i>Lambert 2007</i>	Oceniano w czasie 25,6 tyg.	Bardzo niska, krytyczna	Nie oceniano	n/d	Oceniano w czasie 32 tyg.	Bardzo niska, krytyczna
<i>Roth 2001</i>	Oceniano w czasie 106 tyg.	Bardzo niska, krytyczna	Oceniano w czasie 106 tyg.	Bardzo niska, wysoka	Oceniano w czasie 106 tyg.	Bardzo niska, krytyczna
<i>Berntorp 2012</i>	Nie oceniano	n/d	Nie oceniano	n/d	Oceniano w czasie 6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX	Bardzo niska, krytyczna
<i>Poon 2002</i>	Nie oceniano	n/d	Nie oceniano	n/d	Oceniano w czasie od 1 do 5 lat	Bardzo niska, krytyczna
<i>Valentino 2014</i>	Oceniano w czasie 16 tyg.	Niska, krytyczna	Nie oceniano	n/d	Oceniano w czasie 16 tyg.	Niska, krytyczna
<b>pdFIX</b>						
<i>Berntorp 2001</i>	Nie oceniano	n/d	Nie oceniano	n/d	Oceniano w czasie 44 tyg.	Bardzo niska, krytyczna
<i>Knobe 2002</i>	Nie oceniano	n/d	Nie oceniano	n/d	Oceniano w czasie 20 lat	Bardzo niska, krytyczna



Badanie	Krwawienia	Ocena GRADE, jakość/waga	Ocena działania leku przez badacza i/lub chorego	Ocena GRADE, jakość/waga	Bezpieczeństwo terapii	Ocena GRADE, jakość/waga
<i>Lissitchkov 2010</i>	Nie oceniano	n/d	Oceniano w czasie 52 tyg.	Bardzo niska, wysoka	Oceniano w czasie 52 tyg.	Bardzo niska, krytyczna
<i>Lissitchkov 2011</i>	Nie oceniano	n/d	Oceniano w czasie 52 tyg.	Bardzo niska, wysoka	Oceniano w czasie 52 tyg.	Bardzo niska, krytyczna
<i>Mauser-Bunschoten 2011</i>	Oceniano w czasie 161 tyg.	Bardzo niska, krytyczna	Oceniano w czasie 161 tyg.	Bardzo niska, wysoka	Oceniano w czasie 161 tyg.	Bardzo niska, krytyczna
<i>Serban 2012</i>	Oceniano w czasie: część PK min. 26 tyg. część BP 26 tyg. lub 50 dni ekspozycji na lek część CUP* 16 do 58 tyg.	Bardzo niska, krytyczna	Oceniano w czasie: część PK min. 26 tyg. część BP 26 tyg. lub 50 dni ekspozycji na lek część CUP 16 do 58 tyg.	Bardzo niska, wysoka	Oceniano w czasie: część PK min. 26 tyg. część BP 26 tyg. lub 50 dni ekspozycji na lek część CUP 16 do 58 tyg.	Bardzo niska, krytyczna
<i>Gascoigne 2004</i>	Nie oceniano	n/d	Nie oceniano	n/d	Oceniano w czasie 2-3 lat	Bardzo niska, krytyczna

\*ang. *compassionate use program* – program indywidualnego stosowania  
 Źródło: opracowanie własne

### 7.10.2.2. Porównanie profilaktyki i leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B

Na podstawie danych z badania *Valentino 2014* w analizie uwzględniono następujące kategorie punktów końcowych:

- roczna częstość występowania krwawień ogółem;
- roczna częstość występowania krwawień do stawów
- roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem;
- roczna częstość występowania krwawień spontanicznych;
- częstość występowania ciężkich działań niepożądanych
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Z kolei dane z badania *Jackson 2014* pozwoliły na ocenę rocznej częstości występowania krwawień (ogółem oraz w podgrupach ze względu na aktywność czynnika) jak również liczby zajętych stawów.

Jakość danych i wagę punktów końcowych oceniono w skali GRADE [12]. Jakość danych z badania *Valentino 2014* oceniono jako wysoką. Nie obniżano jakość danych za brak randomizacji, ponieważ w przypadku porównania profilaktyki i leczenia na żądanie nie jest to możliwe. Nie zidentyfikowano innych poważnych ograniczeń badania uzasadniających obniżenie oceny. Z kolei jakość badania *Jackson 2014* oceniono jako niską, jest to badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, jednak sposób opisu metodyki badania, oraz fakt iż nie wszyscy chorzy stosowali rFIX sprawiły, że nie jest możliwa wyższa ocena jakości danych z tego badania.

Wagę analizowanych punktów końcowych oceniono jako krytyczną ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o skuteczności ocenianej interwencji.

### 7.10.2.3. Porównanie profilaktyki i leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A lub B

Analiza została wykonana w oparciu o wyniki 11 badań, ze względu na fakt, iż uwzględniono liczne punkty końcowe, analizowane w wielu kategoriach zdecydowano, że w niniejszym rozdziale zostaną przedstawione jedynie kategorie ocenianych punktów końcowych.

W analizie uwzględniono następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia;
- częstość występowania krwawień (w tym krwawienia ogółem, krwawienia do stawów oraz do mięśni)
- ocena ortopedyczna
- operacje i zabiegi
- ból
- hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne;
- badania i rehabilitacja;
- korzystanie ze sprzętu ortopedycznego
- codzienna aktywność.

Jakość danych i wagę punktów końcowych oceniono w skali GRADE [12]. Jakość danych z wszystkich badań oceniono jako bardzo niską. Podstawę takiej oceny stanowi przede wszystkim fakt, iż nie są to badania randomizowane, co wyjściowo obniża ich jakość. Ponadto ze względu na fakt, iż w dużej mierze dotyczą one praktyki klinicznej, w której nie są stosowane ograniczenia w doborze chorych jak w badaniach randomizowanych charakterystyki grupy badanej i kontrolnej różnią się. Istotnym jest też, że nie dla wszystkich badań można precyzyjnie określić okres obserwacji.

Wagę punktów końcowych oceniono jako krytyczną lub wysoką. Wagę krytyczną przyznano punktom końcowym dotyczącym jakości życia, częstości występowania krwawień, oceny ortopedycznej stawów, częstości wykonywania operacji i zabiegów jak również częstości hospitalizacji, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o skuteczności ocenianej interwencji. Pozostałym punktom końcowym przyznano wagę wysoką.

Szczegółowe informacje odnośnie punktów końcowych ocenianych w badaniach, zamieszczono w załączniku, rozdział 11.6.3.

### 7.10.3. Ocena homogeniczności

Na podstawie charakterystyk badań włączonych do analizy dla porównania rFIX względem pdFIX dla interwencji i komparatora wykonano wstępną ocenę homogeniczności. Wykazała ona, że metodyka (w szczególności okresy obserwacji), populacja (różnice pod względem wieku uczestników badania, nasilenia choroby) jak również interwencji (zróżnicowane schematy podawania czynników krzepnięcia). W związku z powyższym odstąpiono od wykonywania szczegółowej oceny homogeniczności. Dane dla najbardziej istotnych zmiennych, których analiza ma kluczowe znaczenie w ocenie homogeniczności zamieszczono w rozdziale 7.10.1.1 (Tabela 13, Tabela 14).

Na podstawie wstępnej oceny homogeniczności podjęto decyzję, że wyniki badań dla rFIX i pdFIX zostaną przedstawione w zbiorczych tabelach, w celu zobrazowania efektu działania interwencji i komparatora jednak wiarygodne porównanie skuteczności i/lub bezpieczeństwa rFIX względem pdFIX nie jest możliwe.

Dla porównania profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B odnaleziono jedno badanie randomizowane i jedno obserwacyjne, w związku z czym wykonywanie oceny homogeniczności nie jest konieczne.

Dla porównania profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A lub B, również nie wykonywano oceny homogeniczności, ponieważ do analizy włączono jedynie nierandomizowane badania z grupą kontrolną, co uniemożliwia kumulację ich wyników.

## 7.11. Ocena skuteczności rFIX względem pdFIX

Analiza została wykonana w oparciu o wyniki badań jednoramiennych dla interwencji i komparatora. Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących populacji docelowej do analizy włączano badania, w których co najmniej część chorych była leczona w ramach profilaktyki. Ponadto włączano również badania dla populacji mieszanej obejmującej zarówno dorosłych jak i dzieci.

Skuteczność została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania krwawień:
  - ⊗ liczba chorych z krwawieniami;
  - ⊗ liczba zdarzeń

- roczna oraz miesięczna częstość występowania krwawień
- ® ocena działania leku przez badacza i/lub chorego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.11.1. Częstość występowania krwawień

Częstość występowania krwawień ogółem oceniano w 4 badaniach, w których stosowano rFIX oraz jednym badaniu oceniającym zastosowanie pdFIX. Wszystkie badania były prospektywne eksperymentalne. W dwóch badaniach dotyczących populacji dzieci podczas stosowania rFIX krwawienia wystąpiły u 68,2% (ciężka HB, chorzy wcześniej leczeni, profilaktyka rutynowa) i 84,4% chorych (ciężka/umiarkowana HB, chorzy wcześniej nie leczeni, profilaktyka rutynowa - pierwotna lub wtórna). W populacji obejmującej zarówno dorosłych jak i dzieci odsetki chorych, u których występowały krwawienia wynosiły 64,7% (ciężka/umiarkowana HB, chorzy wcześniej leczeni, profilaktyka rutynowa) i 84,2% (ciężka/umiarkowana/łagodna HB, chorzy wcześniej leczeni, wtórna profilaktyka rutynowa). W badaniu dotyczącym zastosowania pdFIX u chorych na ciężką HB, wcześniej leczonych, u których zastosowano profilaktykę (nie określono jaki rodzaj) częstość występowania krwawień wynosiła od 28,6% do 53,8%.

Częstość występowania krwawień spontanicznych oceniano w 3 badaniach oceniających skuteczność rFIX. W populacji dzieci wystąpiły one u 22,7% chorych. W populacji mieszanej u 35,2% stosujących profilaktykę rutynową i 36,8% w czasie pierwszych 48 godz. od podania leku u chorych stosujących go w ramach profilaktyki wtórnej. Nie zidentyfikowano danych odnośnie częstości występowania krwawień spontanicznych u chorych stosujących pdFIX.

Krwawienia do stawów u wcześniej leczonych dzieci chorych na ciężką HB, stosujących rFIX w ramach profilaktyki rutynowej wystąpiły u 31,8% chorych. Dane dla pdFIX były dostępne dla populacji mieszanej, obejmującej chorych wcześniej leczonych. W analizowanym okresie obserwacji krwawienia do stawów wystąpiły u 38,5% chorych.

Szczegółowe wyniki uwzględniające również informacje odnośnie metodyki badań i populacji w nich uczestniczącej zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Częstość występowania krwawień (odsetki chorych ze zdarzeniem)**

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



Badanie, metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
<i>Monahan 2010 Prosp./eksp.</i>	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Krwawienia do stawów	28,6 (8,2; 49,4)	rFIX	7 (31,8)	22
<i>Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.</i>	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka		min. 26	pdFIX (Haemonine®)	5 <sup>#</sup> (38,5)	13
<i>Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.</i>	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka	Krwawienia pozastawowe	min. 26	pdFIX (Haemonine®)	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;

\*\*\*ang. *previously untreated patients* – chorzy uprzednio nie leczeni

#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;

Źródło: opracowanie własne

---

W badaniach włączonych do analizy częstość występowania krwawień oceniano również jako liczbę zdarzeń.

Częstość występowania krwawień spontanicznych u chorych stosujących rFIX była bardzo zróżnicowana. W populacji dzieci wynosiła od 15,9% do 22,8% przy czym spontaniczne krwawienia występujące w czasie 48 godzin od podania leku stanowiły jedynie około 2,3% wszystkich krwawień. Większość krwawień odnotowywanych w populacji dzieci była spowodowana urazem od 71,1% do 84,1% spośród wszystkich krwawień. Krwawienia do stawów stanowiły 27,3% wszystkich krwawień. Ponadto większość krwawień (88,6%) udało się powstrzymać jednym lub dwoma wlewami leków.

W populacji mieszanej krwawienia spontaniczne stanowiły od 23,1% do 68,5% spośród wszystkich krwawień, przy czym spontaniczne krwawienia, które wystąpiły w czasie 48 godzin od podania rFIX stanowiły jedynie 7,8% do 13,3% spośród krwawień. Częstość występowania krwawień spowodowanych urazami była zróżnicowana i wynosiła od 31,5% do 73,1%.

Dane dla komparatora były bardzo ograniczone i dotyczyły wyłącznie populacji mieszanej. Krwawienia do stawów stanowiły 44,4% krwawień, a większość krwawień udało się powstrzymać jednym lub dwoma wlewami leków.

Szczegółowe wyniki uwzględniające również informacje odnośnie metodyki badań i populacji w nich uczestniczącej zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 17.**  
**Częstość występowania krwawień (liczba zdarzeń)**

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%) zdarzeń	N zdarzeń
Monahan 2010 Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Krwawienia	28,6 (8,2; 49,4)	rFIX	44 (100,0)	44
Shapiro 2005, Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna)		58 (36)** do 76 (32)**		246 (100,0)	246
Lambert 2007, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa		25,6 (9,3 do 40,0)		26 (100,0)	26
Roth 2001, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa		106	203 (100,0)	203	
Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka		min. 26	27** (100,0)	27	
Serban 2012 (część CUP), Prosp./eksp.			16 do 58	63** (100,0)	63	
Mauser-Bunschoten 2011, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (23% chorych)	Poważne (ang. <i>major</i> ) krwawienia	161	pdFIX (Nonafact®)	19 (100,0)	19
Mauser-Bunschoten 2011, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (23% chorych)	Krwawienia drobne (ang. <i>minor</i> )	161	pdFIX (Nonafact®)	1617 (100,0)	1617
Monahan 2010	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Spontaniczne krwawienia (ogółem)	28,6 (8,2; 49,4)	rFIX	7 (15,9)	44
Shapiro 2005, Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna)		58 (36)** do 76 (32)**		56 (22,8)	246
Lambert 2007, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa		25,6 (9,3 do 40,0)		6 (23,1)	26
Roth 2001, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana/lagodna HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa		106		139 (68,5)	203

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/srednia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%) zdarzeń	N zdarzeń
Monahan 2010 Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Spontaniczne krwawienia, występujące ≤48 godz. po podaniu leku	28,6 (8,2; 49,4)	rFIX	1* (2,3)	44
Shapiro 2005, Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna)		58 (36)** do 76 (32)**		6** (2,4)	246
Lambert 2007, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa		25,6 (9,3 do 40,0)		2*** (7,8)	26
Roth 2001, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa		106		27 (13,3)	203
Monahan 2010 Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Spontaniczne krwawienia, występujące >48 godz. po podaniu leku	28,6 (8,2; 49,4)	rFIX	6 (13,6)	44
Shapiro 2005, Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna)		58 (36)** do 76 (32)**		50 (20,3)	246
Lambert 2007, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa		25,6 (9,3 do 40,0)		4 (15,4)	26
Roth 2001, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa	Spontaniczne krwawienia, występujące >72 godz. po podaniu leku	106	rFIX	85 (41,9)	203
Monahan 2010 Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Krwawienia spowodowane urazem (ogółem)	28,6 (8,2; 49,4)	rFIX	37 (84,1)	44
Shapiro 2005, Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna)		58 (36)** do 76 (32)**		175 (71,1)	246
Lambert 2007, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa		25,6 (9,3 do 40,0)		19 (73,1)	26
Roth 2001, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa		106		64 (31,5)	203
Monahan 2010 Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Krwawienia spowodowane urazem,	28,6 (8,2; 49,4)	rFIX	16 (36,4)	44

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

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%) zdarzeń	N zdarzeń
Monahan 2010 Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Krwawienia pozastawowe, które udało się powstrzymać jednym lub dwoma wlewami leku	28,6 (8,2; 49,4)	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 krwimoczu 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*);

Źródło: opracowanie własne



---

W badaniach oceniano również częstość występowania krwawień wyrażoną jako wskaźnik rocznej lub miesięcznej liczby krwawień.

W populacji dzieci roczna częstość występowania krwawień wynosiła 3,7. Wyniki przedstawiono również w podziale na stosowany schemat dawkowania w przypadku dawkowania raz w tygodniu wynosiła ona 3,1, 1-2 razy w tygodniu 4,9 oraz w przypadku dawkowania 2 razy w tygodniu 4,3. Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych wynosiła 0,58, krwawień do stawów 1,0. Miesięczna częstość występowania krwawień wynosiła 0,3, krwawień spontanicznych 0,048, krwawień związanych z urazem 0,255.

W populacji mieszanej roczna częstość występowania krwawień wynosiła  $3,11^{-1}$  w badaniu *Lambert 2007* oraz od 2,6 do 4,6 w badaniu *Valentino 2014*, u chorych stosujących rFIX oraz od 1,7 do 4,1 u chorych stosujących pdFIX. W populacji stosującej rFIX krwawienia spontaniczne występowały z roczną częstością wynoszącą  $0,72^{-1}$  w badaniu *Lambert 2007* oraz od 1,7 do 3,5 w badaniu *Valentino 2014*. Roczna częstość występowania krwawień do stawów wynosiła w populacji mieszanej od 1,9 do 3,6, a roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem od 0,9 do 1,2.

Szczegółowe wyniki uwzględniające również informacje odnośnie metodyki badań i populacji w nich uczestniczącej zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 18.**  
**Roczna oraz miesięczna częstość występowania krwawień**

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

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	Częstość występowania krwawień (SD)
Monahan 2010 Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych (niezależnie od schematu dawkowania)	28,6 (10,0)	rFIX	0,58 (b/d)
Lambert 2007, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych	25,6 (9,3 do 40,0)	rFIX	0,72 <sup>1</sup> (b/d)
Valentino 2014, RCT	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna		16	rFIX 2x50 j.m./kg	1,7 (4,20)
			16	rFIX 1x100 j.m./kg	3,5 (8,90)
Monahan 2010 Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych – dawkowanie 1x/tydz.	34,6 (11,7)	rFIX	0,84 (b/d)
		Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych – dawkowanie 1-2 x/tydz.	10,8 (n/d)		0 (b/d)
		Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych – dawkowanie 2x/tydz.	25,5 (4,8)		0,34 (b/d)
Valentino 2014, RCT	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna	Roczna częstość występowania krwawień do stawów	16	rFIX 2x50 j.m./kg	1,9 (4,50)
			16	rFIX 1x100 j.m./kg	3,6 (8,30)
Monahan 2010 Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do stawów (niezależnie od schematu dawkowania)	28,6 (10,0)	rFIX	1,0 (b/d)
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów – dawkowanie 1x/tydz.	34,6 (11,7)		1,4 (b/d)

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	Częstość występowania krwawień (SD)
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów – dawkowanie 1-2 x/tydz.	10,8 (n/d)		0 (b/d)
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów – dawkowanie 2x/tydz.	25,5 (4,8)		0,69 (b/d)
Valentino 2014, RCT	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna	Roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem	16	rFIX 2x50 j.m./kg	1,2 (2,40)
			16	rFIX 1x100 j.m./kg	0,9 (3,00)
Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Miesięczna częstość występowania krwawień	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	0,303 (b/d)
Serban 2012, Prosp./eksp. (część BP)	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka	Miesięczna częstość występowania krwawień*	26 lub 50 dni ekspozycji na lek	pdFIX (Haemonine®)	0,1 (0,2)
Monahan 2010 (raport EMA 2013) Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Miesięczna częstość występowania krwawień spontanicznych	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	0,048 (b/d)
		Miesięczna częstość występowania krwawień związanych z urazem	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	0,255 (b/d)

\*w badaniu określone jako ostre (ang. *acute*)

Źródło: opracowanie własne

### 7.11.2. Ocena działania leku przez badacza i/lub chorego

W badaniach oceniano również odpowiedź na leczenie (ocena przez badacza i/lub chorego).

W populacji dzieci stosującej rFIX odpowiedź na pierwszą dawkę leku stosowaną w leczeniu krwawienia oceniono jak doskonała lub dobra w przypadku 88,6% wszystkich krwawień. Spośród liczby wszystkich odpowiedzi na profilaktyczny schemat leczenia, w przypadku 91,1% z nich odpowiedź została oceniona jako doskonała.

W populacji mieszanej stosującej rFIX, Podczas 80,5% wizyt terapia została oceniona jako bardzo przydatna a podczas 17,9% jako bardzo przydatna. Ponadto odpowiedź została oceniona jako doskonała lub efektywna w 93,1% przypadków.

Dane dla chorych (populacja mieszana) stosujących pdFIX wskazują, że w przypadku 68,4% infuzji efekt kliniczny został oceniony jako doskonały, a 26,3% dobry. Z kolei skuteczność leku została oceniona jako doskonała przez od 80% do 92,9% chorych oraz od 93,3% do 100% badaczy. Z kolei tolerancja leku została oceniona jako doskonała przez 92,9% badaczy. W dwóch badaniach oceniano również hemostazę. Została ona oceniona jako doskonała w przypadku 93,4 do 100% infuzji.

Szczegółowe wyniki uwzględniające również informacje odnośnie metodyki badań i populacji w nich uczestniczącej zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego**

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%) zdarzeń	N zdarzeń
<i>Monahan 2010</i> Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Odpowiedź na pierwszą dawkę leku, stosowaną w leczeniu krwawienia, oceniona jako „doskonała” lub „dobra”	28,6 (8,2; 49,4)	rFIX	39 (88,6)	44*
		Odpowiedź na pierwszą dawkę leku, stosowaną w leczeniu krwawienia, oceniona jako „przeciętna”			5 (11,4)	44*
<i>Mauser-Bunschoten 2011,</i> Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (23% chorych)	Efekt kliniczny: doskonały	161	pdFIX (Nonafact®)	13 (68,4)	19^
		Efekt kliniczny: dobry	161		5 (26,3)	19^
		Efekt kliniczny: umiarkowany	161		1 (5,3)	19^
<i>Shapiro 2005,</i> Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna)	Odpowiedź oceniona jako „doskonała”	58 (36)** do 76 (32)**	rFIX	157 (91,3)***	172**
		Odpowiedź oceniona jako „efektywna”			11 (6,4)	172**
		Odpowiedź oceniona jako „nieadekwatna”			3 (1,7)	172**
<i>Lambert 2007,</i> Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa	Zastosowana terapia: bardzo przydatna	25,6 (9,3 do 40,0)	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#
<i>Roth 2001,</i> Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa	Odpowiedź oceniona jako „doskonała” lub „efektywna”	106	rFIX	b/d (93,1)	b/d



Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%) zdarzeń	N zdarzeń
Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka	Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena chorego	min. 26	pdFIX (Haemonine®)	13 (92,9)	14
		Skuteczność oceniona jako „dobra” – ocena chorego			1 (7,1) <sup>###</sup>	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			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
Serban 2012 (część BP), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka	Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena chorego	26 lub 50 dni ekspozycji na lek	pdFIX (Haemonine®)	12 (80,0)	15
		Skuteczność oceniona jako „dobra” – ocena chorego	26 lub 50 dni ekspozycji na lek		3 (20,0)	15
		Skuteczność oceniona jako „umiarkowana” – ocena chorego	26 lub 50 dni ekspozycji na lek		0 (0,0)	15
		Skuteczność oceniona jako „brak skuteczności” – ocena chorego	26 lub 50 dni ekspozycji na lek		0 (0,0)	15
		Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena badacza	26 lub 50 dni ekspozycji na lek		14 (93,3)	15

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/srednia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%) zdarzeń	N zdarzeń	
Serban 2012 (część BP), Prosp./eksp.		Skuteczność oceniona jako „dobra” – ocena badacza	26 lub 50 dni ekspozycji na lek		1 (6,7)	15	
		Skuteczność oceniona jako „umiarkowana” – ocena badacza	26 lub 50 dni ekspozycji na lek		0 (0,0)	15	
		Skuteczność oceniona jako „brak skuteczności” – ocena badacza	26 lub 50 dni ekspozycji na lek		0 (0,0)	15	
	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka		Skuteczność oceniona jako „doskonała” – ocena chorego	16 do 58	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			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			13 (92,9)	14
			Tolerancja oceniona jako „dobra” – ocena badacza			1 (7,1)	14

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%) zdarzeń	N zdarzeń
		Tolerancja oceniona jako „umiarkowana” – ocena badacza			0 (0,0)	14
		Tolerancja oceniona jako „brak skuteczności” – ocena badacza			0 (0,0)	14
Lissitchkov 2010, Prosp.eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (wtórna ok. 84% chorych)	Hemostaza doskonała	52	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>
Lissitchkov 2011, Prosp.eksp.	Mieszana, umiarkowana/ciężka HB, PTP, profilaktyka (prawdopodobnie wtórna)	Hemostaza doskonała	52	pdFIX (AlphaNine®)	182 (100,0)	182 <sup>^</sup>
		Hemostaza dobra			0 (0,0)	182 <sup>^</sup>
		Hemostaza średnia			0 (0,0)	182 <sup>^</sup>
		Brak hemostazy			0 (0,0)	182 <sup>^</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

Źródło: opracowanie własne

## 7.12. Ocena bezpieczeństwa rFIX względem pdFIX

Według Cochrane Handbook [17] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Założenie to przyjęto w całej analizie klinicznej.

Ocena bezpieczeństwa została wykonana w oparciu o następujące punkty końcowe:

- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania inhibitora FIX.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.12.1. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych u dzieci ogółem wynosiła 8%, z ciężkich działań niepożądanych 4,8%. Nie odnotowano natomiast wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu. W jednym z badań analizowano również częstość występowania działań niepożądanych specjalnego zainteresowania. Reakcje alergiczne/nadwrażliwość wystąpiły u 15,8% chorych, wytworzenie inhibitora u 5,3% chorych a brak efektu terapeutycznego u 12% chorych. Spośród innych działań niepożądanych 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 działania niepożądane ogółem wystąpiły u 16,1% chorych, nie odnotowano natomiast wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Najczęściej raportowanym działaniem niepożadany były niewielkie reakcje alergiczne, które wystąpiły u 7,1% chorych. Pozostałe działania niepożądane występowały z częstością mniejszą niż 2%.

---

Dla pdFIX dostępne były dane tylko z jednego badania w którym nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych.

Szczegółowe wyniki uwzględniające również informacje odnośnie metodyki badań i populacji w nich uczestniczącej zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych**

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
Monahan 2010 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, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa (33,9%)		106	rFIX	9 (16,1)	56
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)	Ciężkie działania niepożądane	165 (71)	rFIX	3 (4,8)	63
Roth 2001, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa (33,9%)		106	rFIX	0 (0,0)	56
Lambert 2007, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)		32 (0,14; 60,71)	rFIX	0 (0,0) <sup>##</sup>	34
Valentino 2014, 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, 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) <sup>#</sup>	218
Monahan 2010 (raport EMA 2013), 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
Działania niepożądane specjalnego zainteresowania**						
Berntorp 2012 (raport EMA 2013)	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	rFIX	3 (15,8)	19



Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/Komparator	n (%)	N
prosp./obs./rejestr		Wytworzenie inhibitora	zmienionej postaci rFIX		1 (5,3)	19
	Dzieci, umiarkowana HB, PTP/PUP, profilaktyka lub leczenie na żądanie	Brak efektu terapeutycznego	6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX	rFIX	3 (12,0)	25
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>						
Monahan 2010 (raport EMA 2013), 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, 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, Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Reakcja alergiczna	31,3 (7,9; 65,3)	rFIX	1* (4,0)	25
Roth 2001, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa (33,9%)	Niewielkie reakcje alergiczne	106	rFIX	4 (7,1) <sup>###</sup>	56
Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Pokrzywka	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	1 (4,0)	25
Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie	Nieswoista nadwrażliwość <sup>***</sup>	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>						
Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr	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

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/Komparator	n (%)	N
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.	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>						
Monahan 2010, Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Łagodna wysypka	31,3 (7,9; 65,3)	rFIX	1 (4,0)	25
Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.		Wysypka	27,1 (8,0; 48,9)		2 (8,0)	25
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Odczyn miejscowy	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	1 (4,0)	25
Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr	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

\* wcześniej nieleczony chory, reakcja ta później została wytłumaczona obecnością inhibitora o niskim mianie; chory najpierw stosował rFIX okołoperacyjnie, a następnie był leczony na żądanie;

\*\* prawdopodobnie, przypuszczalnie lub na pewno związane z rFIX;

\*\*\*działania niepożądane inne niż ciężkie;

#u 9 przyjmujących oryginalny rFIX oraz 1 chory, który zamienił oryginalny lek na rFIX o zmienionej formie;

## związane z podaniem rFIX o zmienionej formie;

### test ELISA dla przeciwciał IgE przeciwko czynnikowi IX był negatywny dla wszystkich 4 chorych; u 3 z 4 osób objawy reakcji alergicznych pojawiły się 1-2 razy i już się nie powtórzyły, mimo dalszego leczenia rFIX;

Źródło: opracowanie własne

---

### **7.12.2. Zgony**

Częstość występowania zgonów oceniano w 2 badaniach, w których 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.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
<i>Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.</i>	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Zgony	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	0 (0,0)	25
<i>Berntorp 2012, prosp./obs./rejestr</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana/lagodna 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

\*żaden ze zgonów nie został uznany za wiązany z leczeniem. Przyczynami zgonów były: powikłania po przeszczepie wątroby, przedawkowanie leku niezwiązane z rFIX, nowotwór jelita grubego oraz odoskrzelowe zapalenie płuc / niewydolność serca / marskość wątroby

Źródło: opracowanie własne

### 7.12.3. Zdarzenia niepożądane

#### Zdarzenia niepożądane ogółem

W jednym z badań wykazano, że w populacji dzieci zdarzenia niepożądane wystąpiły u 92% chorych stosujących rFIX. Z kolei w drugim odnotowano, że zdarzenia niepożądane o co najmniej przypuszczalnym związku z terapią lub o niewiadomym związku z terapią wystąpiły u 17,5% chorych. W populacji mieszanej stosującej rFIX zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,8% chorych.

W populacji dzieci nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu, a u 36% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z hemofilią.

Dane odnośnie pdFIX były dostępne dla populacji mieszanej. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 78,3% chorych a zdarzenia niepożądane nie związane 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 jedynie 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 również 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 jedynie występowanie astmy u 1,6% chorych i pokrzywki u 4,8% chorych.

W populacji mieszanej stosującej rFIX wykazano natomiast, 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 najprawdopodobniej spowodowana amoksycyliną.

### **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 TAT<sup>18</sup> (8% chorych) oraz D-dimerów (4% chorych). Pozostałe zdarzenia niepożądane 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, a u 1,6% chorych wystąpił odczyn w miejscu podania. W populacji mieszanej przypadkowe urazy wystąpiły u 2,3% chorych.

Poniżej przedstawiono również dane jedynie w formie opisowej, nieuwzględnione w tabeli.

W badaniu *Monahan 2010* nie odnotowano znaczących zmian w wynikach rutynowych badań laboratoryjnych, parametrach życiowych oraz wynikach badania fizykalnego, nie znaleziono również dowodów na transmisję wirusów do krwi chorych podczas badania. W badaniu *Serban 2012* (część PK) wykazano, że badania parametrów życiowych, fizycznych oraz laboratoryjnych nie zmieniły się znacząco u badanych chorych. Nie zaobserwowano znaczącego lub regularnego wzrostu stężenia parametrów badających

---

<sup>18</sup> ang. *thrombin-antithrombin complex* - kompleks trombina-antytrombina



---

trombogenicność, takich jak TAT, fragmentów F<sub>1+2</sub> czy D-dimerów oraz związanej z leczeniem serokonwersji. W badaniu *Serban 2012* (część BP) nie zaobserwowano zmian w parametrach życiowych i generalnym statusie zdrowotnym chorych, nie odnotowano również związanej z leczeniem serokonwersji.

W badaniu *Roth 2001* nie znaleziono dowodów potwierdzających transfer wirusowego zapalenia wątroby typu A, B, C czy wirusa HIV-1, HIV-2 do krwi chorych. U 1 osoby (1,8%) z 56 badanych pojawił się przejściowo inhibitor czynnika IX o niskim mianie, jednak po 19. miesiącu leczenia nie odnotowano jego występowania. Nie znaleziono dowodów na to, że rFIX powoduje wzrost tworzenia się trombiny.

W badaniu *Valentino 2014* nie występowały nieprawidłowych wyników badań biochemicznych krwi, wyników hematologicznych, podstawowych czynności życiowych oraz wyników badań fizykalnych.

Szczegółowe wyniki uwzględniające również informacje odnośnie metodyki badań i populacji w nich uczestniczącej zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 22.**  
**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
Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Zdarzenia niepożądane ogółem	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	23 (92,0)	25
Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka		min. 26	pdFIX (Haemonine®)	11 (78,6)***	14
Valentino 2014, RCT	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
Shapiro 2005, Prosp./eksp.	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
Serban 2012 (część BP), Prosp./eksp.	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
Lissitckov 2010, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (21,9% infuzji w tym wtórna - ok. 84% chorych)		52	pdFIX (Grifols®)	8 (32,0)	25
Lissitckov 2011, Prosp./eksp.	Mieszana, umiarkowana/ciężka HB, PTP, profilaktyka (prawdopodobnie wtórna, u części chorych nie określono odsetka)		52	pdFIX (AlphaNine®)	8 (32,0)	25
Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)		Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	0 (0,0)
		Zdarzenia niepożądane związane z hemofilią	9 (36,0)			25

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
<i>Monahan 2010</i> (raport EMA 2013), Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Zakażenie	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	14 (56,0)	25
<i>Shapiro 2005</i> , Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 58% chorych)		165 (71)	rFIX	2***# (3,2)	63
<i>Valentino 2014</i> , 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
<i>Shapiro 2005</i> , 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
<i>Gascoigne 2004</i> , Retro./obs./survey	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)	Serokonwersja HIV	2-3 lata	pdFIX (Replenine®)	0 (0,0)	90
<i>Lissitchkov 2010</i> , 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
<i>Lissitchkov 2011</i> , Prosp./eksp.	Mieszana, umiarkowana/ciężka HB, PTP, profilaktyka (prawdopodobnie wtórna, u części chorych nie określono odsetka)		52	pdFIX (AlphaNine®)	0 (0,0)	25
<i>Berntorp 2001</i> , 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
<i>Mauser-Bunschoten 2011</i> , Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (23% chorych)	Transmisja chorób wirusowych	161	pdFIX (Nonafaci®)	0 (0,0)	26
<b>Zaburzenia układu Immunologicznego</b>						
<i>Shapiro 2005</i> , 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

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
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 (Nonafaci®)	0 (0,0)	26
Poon 2002, Dane porejestr.	b/d	Obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi IX połączona z reakcją anafilaktyczną	1 do 5 lat	rFIX	2 (0,8) <sup>^^</sup>	244
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
Lambert 2007, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)	Ból głowy <sup>^</sup>	32 (0,14; 60,71)	rFIX	1 (2,9)	34
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

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
<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 zakrzepowozatorowe	161	pdFIX (Nonafact®)	0 (0,0)
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

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
<i>Gascoigne 2004, Retro.jobs.survey</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)		2-3 lata	pdFIX (Replene®)	1 (0,8) <sup>***</sup>	114
<i>Gascoigne 2004, Retro.jobs.survey</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)	Łagodne omdlenie wazowagalne <sup>***</sup>	2-3 lata	pdFIX (Replene®)	1 (0,8)	114
		Przypuszczalne omdlenie wazowagalne			1 (0,8)	114
<i>Roth 2001, Prosp.eksp.</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, wtórna profilaktyka rutynowa (33,9%)	Ostry częściowy zawał nerki	106	rFIX	1 (1,8)~	56
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
<i>Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp.eksp.</i>	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Katar	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	12 (48,0)	25
<i>Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp.eksp.</i>	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Nasilenie kaszlu	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	10 (40,0)	25
<i>Valentino 2014, RCT</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna		16	rFIX 2x50 j.m./kg	0 (0,0)	44
			16	rFIX 1x100 j.m./kg	1 (2,3)	44
<i>Valentino 2014, RCT</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna	Zapalenie gardła	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>						
<i>Monahan 2010 (raport EMA 2013), Prosp.eksp.</i>	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Wymioty	27,1 (8,0; 48,9)	rFIX	9 (36,0)	25
<i>Lambert 2007, Prosp.eksp.</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)	Nudności <sup>^</sup>	32 (0,14; 60,71)	rFIX	1 (2,9)	34

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
<i>Monahan 2010</i> (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
<i>Shapiro 2005</i> , Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych)		165 (71)	rFIX	1 (1,6) ***	63
<i>Gascoigne 2004</i> , <i>Retro.jobs.survey</i>	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>						
<i>Monahan 2010</i> (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
<i>Shapiro 2005</i> , Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych)		165 (71)	rFIX	1 (1,6)***	63
<i>Gascoigne 2004</i> , <i>Retro.jobs.survey</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)	Wysypka spowodowana świerzem	2-3 lata	pdFIX (Replenine®)	1 (0,8)	114
		Łagodna wysypka plamista uznana za związaną z przyjmowaniem leków dodatkowych			1 (0,8)	114
<i>Shapiro 2005</i> , 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>						
<i>Shapiro 2005</i> , 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



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 stawów	16	rFIX 2x50 j.m./kg	2 (4,5)	44
			16	rFIX 1x100 j.m./kg	4 (9,1)	44
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 <sup>^</sup>	32 (0,14; 60,71)	rFIX	1 (2,9)	34
Gascoigne 2004, Retro.observ./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 (Replene <sup>®</sup> )	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 <sup>®</sup> )	1 (7,1)	14

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
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) <sup>##</sup>	63
		Podwyższone stężenie ALT (aminotransferaza alaninowa) ***	165 (71)	rFIX	1 (1,6) <sup>##</sup>	63
Gascoigne 2004, Retro.jobs./survey	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)	Obecność lekkich łańcuchów białka monoklonalnego w moczu i surowicy	2-3 lata	pdFIX (Replenine®)	1 (0,8)	114

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>						
<i>Monahan 2010</i> (raport EMA 2013), Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka HB, PTP, profilaktyka rutynowa (88% chorych)	Przypadkowy uraz	31,3 (7,9; 65,3)	rFIX	8 (32,0)	25
<i>Valentino 2014</i> , RCT	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
<i>Shapiro 2005</i> , Prosp./eksp.	Dzieci, ciężka/umiarkowana HB, PUP, profilaktyka rutynowa (pierwotna lub wtórna, u 50,8% % chorych)	Odczyn w miejscu podania leku***	165 (71)	rFIX	1 (1,6)	63

\*zakażenie cewnika o umiarkowanym nasileniu, wyleczone przy pomocy antybiotykoterapii; cewnik został usunięty; bazując na danych od dziewięciu badanych częstość zakażeń cewnika oszacowano na 0,58 na 1000 dni stosowania CVAD (jedno zakażenie na 1737 dni stosowania CVAD);

\*\* zmierzone 4 godziny po podaniu leku;

\*\*\*zdarzenia z całą pewnością, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z terapią lub o niewiadomym związku z terapią;

#w tym jeden przypadek serokonwersji wirusowego zapalenia wątroby typu A oraz jeden przypadek serokonwersji parowirusa B19; nie udało się ustalić powiązania tych serokonwersji ze stosowanym leczeniem rFIX

## niezny jest związek pomiędzy tym zdarzeniem niepożądanym, a stosowanym leczeniem rFIX; stężenie AST i ALT wróciło do normy przed zakończeniem badania;

###wszystkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w ciągu 48 godzin od podania leku; większość z nich była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu; żadne z nich nie zagrażało życiu osób badanych; dodatkowe zdarzenia niepożądane, uznane za niezwiązane z przyjmowanym lekiem lub nieistotne klinicznie: u 1 chorego skrzep krwi w dostępie dożylnym (*port-a-cath*) podczas stosowania profilaktyki; u 2 osób aglutynacja czerwonych krwinek, która minęła bez następstw klinicznych; anemia, leukopenia, anemia z niedoboru żelaza, trombocytopenia, leukocytoza i pancytopenia; u 1 chorego wynik testu na wirusowe zapalenie wątroby typu A dwukrotnie był pozytywny, jednakże podczas oceny końcowej wyszedł negatywny;

^ co najmniej przypuszczalnie związane z leczeniem;

^^chorzy nie stosowali wcześniej pdFIX i rozwinęli reakcję anafilaktyczną z wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi IX odpowiednio 3. i 14. dnia od momentu rozpoczęcia przyjmowania rFIX;

^^^przypuszczalnie związane z leczeniem;

~ oceniony przez badacza jako „raczej nie związany” z leczeniem;

~~ jedno zdarzenie niepożądane (hospitalizacja z powodu ropnia zębowego) było o ciężkie, ale zostało ocenione jako niezwiązane z leczeniem pdFIX;

Źródło: opracowanie własne

---

Dla populacji dzieci dane odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były dostępne.

W jednym z badań dotyczącym stosowania rFIX w populacji mieszanej wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 21,1% chorych przy czym jedynie 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 jedynie dane z dwóch badań, w których nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki uwzględniające również informacje odnośnie metodyki badań i populacji w nich uczestniczącej zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

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

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
		Uderzenia gorąca <sup>##</sup>			1 (0,5)	218
Lambert 2007, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka rutynowa (50%)	Krwiomocz - zdarzenie związane z hemofilią (nie związane z leczeniem)	32 (0,14; 60,71)	rFIX	1 (2,9)	34

\*niesprecyzowane inaczej;

\*\* 2 ciężkie reakcje alergiczne dotyczyły: 1. chorego w wieku 61 lat chorującego na ciężką postać hemofilii B (mutacja typu nonsense), z wystąpieniem inhibitora i reakcji alergicznych na pdFIX w historii choroby. Poddawany wcześniej terapii immunotolerancji zakończonej sukcesem. Około 1 miesiąca po rozpoczęciu terapii rFIX rozwinęła się u chorego reakcja alergiczna – wysypka zaczynająca się od nóg. Rozpoczęto podawanie pdFIX w schemacie profilaktycznym, wysypka wycofała się miesiąc później, 2. chory w wieku 28 lat chorujący na postać ciężką hemofilii B (mutacja typu przesunięcia ramki odczytu) oraz wirusowe zapalenie wątroby typu C. W historii choroby brak wcześniejszych reakcji alergicznych, inhibitora oraz przyjmowania koncentratów pdFIX. 12 godzin po pierwszym podaniu rFIX chory doświadczył uczucia duszności, zawrotów głowy, uderzenia gorąca oraz skurczów brzucha, przy czym nie zgłosił się po pomoc medyczną. Objawy ustąpiły po 3 godzinach. 4 dni później, podczas, gdy chory podał sobie rFIX sytuacja powtórzyła się. W momencie powiadomienia kliniki o sytuacji zalecono przerwanie terapii. Podczas badania w klinice stwierdzono dobry stan kliniczny chorego. Zdarzenia uznano za reakcje alergiczne, a leczenie zamieniono na pdFIX, przy którym nie zanotowano kolejnych objawów;

\*\*\*zdarzenie wystąpiło u jednego dorosłego chorego ze wznową inhibitora i jednego dziecka;

^ po roku 2007 zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zgłaszano również jako ciężkie zdarzenia niepożądane, u pojedynczego chorego mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie niepożądane;

^^u 6 (2,8%) chorych z całą pewnością, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z terapią

#zdarzenia z całą pewnością, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z terapią;

##1 przypadek zapalenia tkanki łącznej oraz 1 przypadek ropnego zapalenia stawów (oba wyleczone)

Źródło: opracowanie własne

W dwóch badaniach wyodrębniono również kategorię określoną jako 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 relacje 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.

Szczegółowe wyniki uwzględniające również informacje odnośnie metodyki badań i populacji w nich uczestniczącej zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 24.**  
**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>						
<i>Berntorp 2012 (raport EMA 2013), prosp./obs./rejestr</i>	Dzieci, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP/PUP, profilaktyka lub leczenie na żądanie	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania <sup>^</sup> (chorzy < 18 r.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 <sup>^</sup> (chorzy < 6 r.ż.)			4 (12,1)	33
		Efekt terapeutyczny niższy niż oczekiwany <sup>^</sup>			3 (4,5) <sup>*</sup>	66
		Reakcje alergiczne <sup>^</sup>			3 (4,5) <sup>^^</sup>	66
		Wytworzenie inhibitora <sup>^</sup>			1 (1,5) <sup>^^</sup>	66
<i>Berntorp 2012 prosp./obs./rejestr</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania <sup>^</sup>	6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX	rFIX	16 (7,3) <sup>^^^</sup>	218
<i>Valentino 2014, RCT</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana HB, PTP, profilaktyka wtórna	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania <sup>**</sup>	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>						
<i>Berntorp 2012 prosp./obs./rejestr</i>	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka	Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania <sup>^</sup>	6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX	rFIX	8 (3,7)	218

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%)	N
	lub leczenie na żądanie	Efekt terapeutyczny niższy niż oczekiwany <sup>^</sup>		rFIX	2 (0,9)	218
		Wytworzenie inhibitora <sup>^</sup>		rFIX	2 (0,9)	218
		Zakrzepica <sup>^</sup>		rFIX	1 (0,5)	218
		Aglutynacja krwinek czerwonych <sup>^</sup>		rFIX	0 (0,0)	218
		Reakcje alergiczne <sup>^</sup>		rFIX	3 (1,4)	218
<b>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania inne niż ciężkie</b>						
Berntorp 2012 prosp./obs./rejestr	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (68,8%), profilaktyka lub leczenie na żądanie	Efekt terapeutyczny niższy niż oczekiwany <sup>^</sup>	6 lub więcej lat dla oryginalnej postaci rFIX, ≤1,5 roku dla zmienionej postaci rFIX	rFIX	3 (1,4)	218
		Wytworzenie inhibitora <sup>^</sup>			0 (0,0)	218
		Zakrzepica <sup>^</sup>			0 (0,0)	218
		Aglutynacja krwinek czerwonych <sup>^</sup>			0 (0,0)	218
		Reakcje alergiczne <sup>^</sup>			5 (2,3)	218

<sup>^</sup> prawdopodobnie, przypuszczalnie lub na pewno związane z rFIX;

<sup>^^</sup> jedna z reakcji alergicznych oraz wytworzenie inhibitora wystąpiły u jednego chorego - 11 miesięcznego chorego na ciężką postać hemofilii B, wcześniej nieleczonego oraz bez wytworzenia inhibitora w wywiadzie, z mutacją genu cz. IX typu stop (nonsens);

<sup>^^^</sup> w tym 7 chorych otrzymywało rFIX na żądanie, a 9 chorych profilaktycznie, (z czego 5 jako profilaktykę przed zabiegiem chirurgicznym);

<sup>\*</sup> u jednego chorego w wieku 17 lat odnotowano brak działania leku, który uznano za zdecydowanie niezwiązany z podawaniem rFIX;

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

Źródło: opracowanie własne

---

#### **7.12.4. 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 przy czym tak znacząca różnica ma związek 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.

Szczegółowe wyniki uwzględniające również informacje odnośnie metodyki badań i populacji w nich uczestniczącej zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**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
Snapiro 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
Mausser-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 (Replene®)	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

\*został on opisany jako działanie niepożądane o ciężkim nasileniu i wystąpiło u jednego chorego uczestniczącego w badaniu, który nie był wcześniej leczony;

\*\*określone jako ciężkie działanie niepożądane;

\*\*\*tylko u jednego chorego wystąpił inhibitor (<1 BU/ml), inhibitor wystąpił u tej osoby już rok wcześniej, podczas stosowania innego koncentratu cz. IX.

Źródło: opracowanie własne

### **7.13. Ocena skuteczności eksperymentalnej profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie rFIX u chorych na hemofilię B**

Ocenę skuteczności eksperymentalnej profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie rFIX u chorych na hemofilię B wykonano w oparciu o wyniki badania *Valentino 2014*.

Całkowity okres obserwacji w badaniu wynosił łącznie 56 tygodni, jednak rzeczywisty czas stosowania każdej profilaktyki oraz leczenia na żądanie wynosił 16 tygodni. W analizie uwzględniono dane w podziale na sposób dawkowania (raz w tygodniu lub dwa razy w tygodniu). Było to związane z metodyką badania (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 11.6.1).

W analizie uwzględniono następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ roczna częstość występowania krwawień ogółem;
- ⊗ roczna częstość występowania krwawień do stawów
- ⊗ roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem;
- ⊗ roczna częstość występowania krwawień spontanicznych.

Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych takich jak krwawienia, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik jest istotny na korzyść grupy badanej gdy jest niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji uwzględnionych parametrów zamieszczono w rozdziale 7.8.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

### 7.13.1. Roczna częstość występowania krwawień

W odniesieniu do rocznej częstości występowania krwawień, zarówno dla dawki 50 j.m./kg 2x w tyg. jak również 100 j.m./kg 1x w tyg., w grupie chorych stosujących profilaktykę wskaźnik rocznej częstości występowania krwawień był znacząco niższy u chorych stosujących leczenie na żądanie (OD, ang. *on demand*).

Mając na uwadze wielkość zaobserwowanego efektu zdrowotnego, w opinii analityków siłę interwencji można ocenić jako dużą.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**Roczna częstość występowania krwawień (ABR, ang. *annualized bleeding rate*) ogółem na podstawie badania *Valentino 2014***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji ogółem	PROF rFIX		OD rFIX		MD (95% CI)	IS
			Średnia <sup>^</sup> (SD)	N	Średnia <sup>a^</sup> (SD)	N		
<b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b>								
<i>Valentino 2014</i>	Roczna częstość występowania krwawień (ABR)* ogółem	56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.)	2,6 (9,14)	44	35,1 (22,73)	50	-32,50 (-39,35; -25,65)	TAK
<b>PROF 100 j.m./kg 1x w tyg.</b>								
<i>Valentino 2014</i>	Roczna częstość występowania krwawień (ABR)* ogółem	56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.)	4,6 (8,63)	44	35,1 (22,73)	50	-30,50 (-37,30; -23,70)	TAK

\* wynik przedstawiony jako liczba krwawień/(liczba dni, w czasie których stosowano przydzielone leczenie/ 365,25 dni/rok);

<sup>^</sup> średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów;

\*\* wynik obliczony na podstawie danych przedstawionych na wykresie;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu analizowano również dane odnośnie rocznej częstości występowania krwawień do stawów, krwawień spowodowanych urazem oraz krwawień spontanicznych dla porównania profilaktyki względem leczenia na żądanie z uwzględnieniem schematu dawkowania profilaktyki. Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych wykazano znaczącą statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść profilaktyki.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Roczna częstość występowania krwawień (zależnie od rodzaju krwawień) na podstawie badania Valentino 2014**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji ogółem	PROF rFIX		OD rFIX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b>								
Valentino 2014	Roczna częstość występowania krwawień do stawów	56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.)	1,9 (4,50)	44	25,4 (19,10)	50	-23,50 (-28,96; -18,04)	TAK
<b>PROF 100 j.m./kg</b>								
Valentino 2014	Roczna częstość występowania krwawień do stawów	56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.)	3,6 (8,30)	44	25,4 (19,10)	50	-21,80 (-27,63; -15,97)	TAK
<b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b>								
Valentino 2014	Roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem	56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.)	1,2 (2,40)	44	12,5 (13,50)	50	-11,30 (-15,11; -7,49)	TAK
<b>PROF 100 j.m./kg</b>								
Valentino 2014	Roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem	56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.)	0,9 (3,00)	44	12,5 (13,50)	50	-11,60 (-15,45; -7,75)	TAK
<b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b>								
Valentino 2014	Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych	56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.)	1,7 (4,20)	44	21,8 (20,20)	50	-20,10 (-25,83; -14,37)	TAK
<b>PROF 100 j.m./kg</b>								
Valentino 2014	Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych	56 tyg. (w tym OD a następnie PROF po 16 tyg.)	3,5 (8,90)	44	21,8 (20,20)	50	-18,30 (-24,49; -12,11)	TAK

Źródło: opracowanie własne

## 7.14. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie rFIX u chorych na hemofilię B

Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie rFIX u chorych na hemofilię B została wykonana w oparciu o wyniki badania Valentino 2014.



W analizie uwzględniono dane odnośnie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych, oraz zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w czasie leczenia.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych, jakimi są zdarzenia niepożądane, wartość parametru RD wynosząca powyżej 0 (zero) i przedział ufności niezawierający 0 (zero) wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy kontrolnej.

Przykładowo, dla zdarzeń niepożądanych ogółem parametr OR wyniósł  $OR=0,64$  (95% CI: 0,28; 1,50). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej PROF stanowi 64% tej szansy w grupie kontrolnej. Wartość parametru RD wynosiła  $-0,10$  (95% CI:  $-0,30$ ; 0,09), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 10% niższe w grupie leczonej PROF, niż w grupie otrzymującej OD. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych rozdziałach.

### 7.14.1. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *Valentino 2014* nie odnotowano występowania ciężkich działań niepożądanych w żadnej z grup. W badaniu wskazano jedynie, że u 5 chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane jednak nie wskazano, czy wystąpiły one w czasie stosowania profilaktyki czy leczenia na żądanie, jednak żadne z nich nie było związane z leczeniem.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**  
**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania Valentino 2014**

Badanie	Punkt końcowy	PROF rFIX		OD rFIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>PROF 50 J.m./kg 2x w tyg.</b>								
<i>Valentino 2014</i>	<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	0 (0,0)	44	0 (0,0)	50	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

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

Źródło: opracowanie własne

### 7.14.2. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia

Nasilenie większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych określono jako łagodne do umiarkowanego. W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 29.

**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
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b>								
<i>Valentino 2014</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	14 (31,8)	44	21 (42,0)	50	0,64 (0,28; 1,50)	-0,10 (-0,30; 0,09)	NIE
<b>PROF 100 j.m./kg</b>								
<i>Valentino 2014</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	14 (31,8)	44	21 (42,0)	50	0,64 (0,28; 1,50)	-0,10 (-0,30; 0,09)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Valentino 2014* analizowano również częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Dla żadnego z nich nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**

**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
		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)	NIE
<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)	NIE
<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)	NIE
<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)	NIE
<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)	NIE
<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)	NIE
<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)	NIE
<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)	NIE
<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)	NIE
<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)	NIE
<b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b>								
Valentino 2014	Ból pleców	1 (2,3)	44	1 (2,0)	50	1,14 (0,07; 18,77)	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
<b>PROF 100 j.m./kg</b>								
Valentino 2014	Ból pleców	1 (2,3)	44	1 (2,0)	50	1,14 (0,07; 18,77)	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	PROF rFIX		OD rFIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.								
Valentino 2014	Objawy grypowe	1 (2,3)	44	1 (2,0)	50	1,14 (0,07; 18,77)	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
PROF 100 j.m./kg								
Valentino 2014	Objawy grypowe	0 (0,0)	44	1 (2,0)	50	0,15 (0,003; 7,75)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.								
Valentino 2014	Nasilenie kaszlu	0 (0,0)	44	1 (2,0)	50	0,15 (0,003; 7,75)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
PROF 100 j.m./kg								
Valentino 2014	Nasilenie kaszlu	1 (2,3)	44	1 (2,0)	50	1,14 (0,07; 18,77)	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.								
Valentino 2014	Zapalenie gardła	2 (4,5)	44	1 (2,0)	50	2,33 (0,20; 26,65)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE
PROF 100 j.m./kg								
Valentino 2014	Zapalenie gardła	0 (0,0)	44	1 (2,0)	50	0,15 (0,003; 7,75)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.								
Valentino 2014	Ból nerek	1 (2,3)	44	0 (0,0)	50	8,47 (0,17; 430,22)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
PROF 100 j.m./kg								
Valentino 2014	Ból nerek	2 (4,5)	44	0 (0,0)	50	8,67 (0,53; 141,47)	0,05 (-0,03; 0,12)	NIE
PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.								
Valentino 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	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
PROF 100 j.m./kg								
Valentino 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	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	PROF rFIX		OD rFIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>PROF 50 j.m./kg 2x w tyg.</b>								
<i>Valentino 2014</i>	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania*	0 (0,0)	44	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<b>PROF 100 j.m./kg</b>								
<i>Valentino 2014</i>	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania*	0 (0,0)	44	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

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

Źródło: opracowanie własne



## 7.15. Ocena skuteczności praktycznej profilaktyki rFIX/pdFIX względem leczenia na żądanie rFIX/pdFIX u chorych na hemofilię B

Ocena skuteczności praktycznej profilaktyki rFIX/pdFIX względem leczenia na żądanie rFIX/pdFIX u chorych na hemofilię B, została wykonana w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego *Jackson 2014*. Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 lata.

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ roczna częstość występowania krwawień (ogółem oraz w podgrupach ze względu na aktywność czynnika);
- ⊗ liczba zajętych stawów.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 7.15.1. Roczna częstość występowania krwawień

W badaniu roczną częstość występowania krwawień do stawów. Była ona niższa w grupie stosującej profilaktykę jednak nie podano informacji o istotności statystycznej uzyskanego wyniku. W odniesieniu do rocznej częstości występowania krwawień w podgrupie chorych z aktywnością czynnika poniżej 1% również była ona niższa w grupie stosującej profilaktykę a uzyskana różnica pomiędzy grupami była większa niż w przypadku wyniku ogółem. W podgrupie chorych z aktywnością czynnika od 1% do 2% wskaźnik rocznej częstości występowania krwawień do stawów był wyższy w grupie stosującej profilaktykę. Dla analizy w podgrupach również nie podano informacji o istotności statystycznej odnotowanych zmian.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**Roczna częstość występowania krwawień na podstawie badania Jackson 2014**

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	PROF rFIX/pdFIX		OD rFIX/pdFIX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Jackson 2014	Dorośli (mediana wieku 35 lat), ciężka/umiarkowana HB, profilaktyka rutynowa (90%)	Roczna częstość występowania krwawień [liczba krwawień/rok <sup>-1</sup> ]*	8 (b/d)	23	10 (b/d)	44	-2 (b/d)	b/d
		Roczna częstość występowania krwawień [liczba krwawień/rok <sup>-1</sup> ] – podgrupa z aktywnością czynnika <1%	5	17	12	16	-7 (b/d)	b/d
		Roczna częstość występowania krwawień [liczba krwawień/rok <sup>-1</sup> ] – podgrupa z aktywnością czynnika 1-2%	16	6	9	28	7 (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)

Źródło: opracowanie własne

### 7.15.2. Liczba zajętych stawów

W odniesieniu do liczby zajętych stawów w grupie stosującej profilaktykę mediana liczby zajętych stawów wynosiła 2 natomiast w grupie stosującej leczenie na żądanie 1. Nie podano informacji o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Liczba zajętych stawów, dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata, na podstawie badania Jackson 2014**

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	PROF rFIX/pdFIX		OD rFIX/pdFIX		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Jackson 2014, Obs./retro.	Dorośli (mediana wieku 35 lat), ciężka/umiarkowana HB, profilaktyka rutynowa (90%)	Liczba zajętych stawów	2 (b/d)	23	1 (b/d)	44	1 (b/d)	b/d

Źródło: opracowanie własne



## 7.16. Ocena skuteczności praktycznej profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A/B

Porównawcza analiza skuteczności praktycznej profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A lub B została wykonana w oparciu o wyniki 11 badań.

W analizie uwzględniono następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia;
- częstość występowania krwawień (w tym krwawienia ogółem, krwawienia do stawów oraz do mięśni)
- ocena ortopedyczna
- operacje i zabiegi
- ból
- hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne;
- badania i rehabilitacja;
- korzystanie ze sprzętu ortopedycznego
- codzienna aktywność.

Nie dla wszystkich badań było możliwe odpowiednich parametrów statystycznych, w związku z czym dla części punktów końcowych w celu określenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami wykorzystano podaną w badaniu p-wartość.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych, jakimi brak krwawień, wartość parametru RD wynosząca powyżej 0 (zero) i przedział ufności niezawierający 0 (zero) wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla braku krwawień parametr OR wyniósł 2,30 (95% CI: 1,02; 15,21). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej PROF jest 2,3 razy wyższa niż w grupie kontrolnej. Wartość parametru RD wynosiła 0,21 (95% CI: 0,01; 0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 21% wyższe

w grupie leczonej PROF, niż w grupie otrzymującej OD. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta była istotna statystycznie. Wartość parametru NNT wyniosła 5 (95% CI: 3; 100), co oznacza że należy podać PROF zamiast OD 5 chorym aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek braku krwawień w czasie 12 miesięcy.

Interpretację parametrów OR i RD dla negatywnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 7.14.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych takich jak krwawienia, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik jest istotny na korzyść grupy badanej gdy jest niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych rozdziałach.

### **7.16.1. Zmiana terapii z leczenia na żądanie na profilaktykę vs leczenie na żądanie**

Dane analizowano na podstawie wyników z badań *Mondorf 2013* i *Tagliaferri 2008*.

W badaniu *Mondorf 2013*, w grupie profilaktyki chorzy, którzy w dzieciństwie stosowali leczenie na żądanie a następnie zmienili terapię na profilaktykę.

W badaniu *Tagliaferri 2008*, chorzy w dzieciństwie stosowali leczenie na żądanie, a następnie jako nastolatki lub dorośli zmienili terapię na profilaktykę. Wyniki w badaniu przedstawiono dla wszystkich chorych łącznie (młodzież i dorośli) oraz w podziale na chorych, którzy zmienili terapię w wieku średnio 12 lat i średnio 30 lat. W analizie uwzględniono wyniki ogółem, dla których możliwe było określenie istotności statystycznej pomiędzy grupami na podstawie danych z badania (nie obliczano różnic pomiędzy grupami) oraz wyniki dla chorych, którzy zmienili terapię na profilaktykę jako dorośli. W badaniu wyniki oceniano w grupach zależnych.

#### **7.16.1.1. Jakość życia**

Jakość życia została oceniona w oparciu o wyniki badania *Tagliaferri 2008* dla populacji mieszanej. Wyniki dla profilaktyki analizowano dla okresu obserwacji wynoszącego 4,8 lat natomiast dane dla leczenia na żądanie pochodziły z ostatniego roku przed rozpoczęciem

---

profilaktyki. Analiza jakości życia w skali VAS wskazała, że w odniesieniu do wszystkich ocenianych zmiennych tj. satysfakcji z leczenia, ograniczeń fizycznych, wpływu na stan psychiczny, funkcjonowania społecznego wykazano znamiennej statystycznie przewagę profilaktyki.

Wyniki odnośnie jakości życia oceniano również na podstawie skali EQ-5D (ang. *Euro-Quality of Life Five Dimensions Questionnaire* – kwestionariusz oceny pięciu wymiarów jakości życia). Istotną statystycznie przewagę profilaktyki wykazano dla ogólnego postrzegania stanu zdrowia, sprawności ruchowej, zdolności do samodzielnej opieki, możliwości wykonywania codziennych czynności oraz bólu i dyskomfortu. Jedynie dla niepokoju/depresji nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższych tabelach.

---

**Tabela 33.**  
**Ocena jakości życia w skali VAS na podstawie badania Tagliaferri 2008**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy**	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
Tagliaferri 2008, obserw.	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Satysfakcja z leczenia [VAS, 0-100]	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat)  OD: 12 m-cy przed PROF	89,4 (11,67)	37	48,3 (13,33)	37	41,10 (b/d)	TAK p<0,01
		Ograniczenia fizyczne [VAS, 0-100]		41,1 (20,00)	37	92,1 (8,89)	37	-51,00 (b/d)	TAK p<0,01
		Wpływ na stan psychiczny [VAS, 0-100]		59,44 (18,33)	37	88,3 (13,33)	37	-28,86 (b/d)	TAK p<0,05
		Funkcjonowanie społeczne [VAS, 0-100]		80,0 (10,56)	37	55,0 (15,00)	37	25,00 (b/d)	TAK p<0,05

\*średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat

\*\*wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 34.**  
**Jakość życia w skali EQ-5D na podstawie badania Tagliaferri 2008**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy**	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
Tagliaferri 2008, obserw.	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Ogólne postrzeganie stanu zdrowia [VAS, 0-100]	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat)  OD: 12 m-cy przed PROF	89,1 (8,91)	37	72,8 (13,37)	37	16,30 (b/d)	TAK p<0,05
		Sprawność ruchowa/ Mobilność [ocena 0 do 2, wyrażona jako %]		85,6 (14,36)	37	55,0 (12,87)	37	30,60 (b/d)	TAK p<0,01

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy**	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
		Zdolność do samodzielnej opieki [ocena 0 do 2, wyrażona jako %]		92,1 (8,42)	37	65,3 (13,37)	37	26,80 (b/d)	TAK p<0,05
		Możliwość wykonywania codziennych czynności [ocena 0 do 2, wyrażona jako %]		90,6 (10,40)	37	60,4 (12,38)	37	30,20 (b/d)	TAK p<0,01
		Ból/dyskomfort [ocena 0 do 2, wyrażona jako %]		83,7 (11,88)	37	46,0 (12,38)	37	37,70 (b/d)	TAK p<0,01
		Niepokój/depresja [ocena 0 do 2, wyrażona jako %]		89,1 (11,88)	37	72,8 (13,37)	37	16,30 (b/d)	NIE

\*średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat

\*\*wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia

Źródło: opracowanie własne

---

### 7.16.1.2. Roczna częstość występowania krwawień

Analiza rocznej częstości występowania krwawień została wykonana w oparciu o wyniki badania *Tagliaferri 2008*, w dwóch populacjach: mieszanej oraz dorosłych. W obu populacjach różnica średnich w odniesieniu do rocznej częstości występowania krwawień do stawów wynosiła ponad 30. Jednak jedynie w populacji mieszanej przedstawiono wystarczające dane aby stwierdzić, że różnica była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabel.

**Tabela 35.**  
**Roczna częstość występowania krwawień na podstawie badania Tagliaferri 2008**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
Tagliaferri 2008, obserw.	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Roczna częstość występowania krwawień	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	4,2 (3,7)	84	35,8 (24,8)	84	-31,60 (b/d)	TAK p<0,01
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)**, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	5,4 (4,8)	54	36,9 (23,6)	54	-31,50 (b/d)	b/d

\*średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat;

\*\* średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 30 lat

Źródło: opracowanie własne



### 7.16.1.3. Roczna częstość występowania krwawień do stawów

Dane odnośnie rocznej częstości występowania krwawień do stawów oceniano na podstawie wyników badań *Mondorf 2013* oraz *Tagliaferri 2008*. W pierwszym z badań oceniano roczną częstość występowania krwawień w czasie 12 miesięcy przed wypełnieniem kwestionariusza w populacji dorosłych. W odniesieniu do częstości występowania powyżej 12 krwawień, 6-12 krwawień, 1-5 oraz braku krwawień nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W drugim badaniu częstość występowania krwawień do stawów oceniano w dwóch populacjach: mieszanej oraz dorosłych. Różnica średnich pomiędzy grupami wynosiła w obu populacjach niemal 30, przy czym jedynie dla populacji mieszanej była możliwa ocena istotności statystycznej pomiędzy grupami. Na podstawie przedstawionej w badaniu wartości można wnioskować o znamiennej statystycznie różnicy na korzyść profilaktyki.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższych tabelach.

**Tabela 36.**  
**Roczna częstość występowania krwawień do stawów na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do stawów >12	12 m-cy przed wypełnieniem kwestionariusza*	11 (14,9)	74	9 (25,0)	36	0,52 (0,19; 1,41)	-0,10 (-0,26; 0,06)	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów 6-12		14 (18,9)	74	13 (36,1)	36	0,41 (0,17; 1,01)	-0,17 (-0,35; 0,01)	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów 1-5		30 (40,5)	74	9 (25,0)	36	2,05 (0,84; 4,96)	0,16 (-0,02; 0,34)	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów 0		19 (25,7)	74	5 (13,9)	36	2,14 (0,73; 6,30)	0,12 (-0,03; 0,27)	NIE

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
Źródło: opracowanie własne

**Tabela 37.**  
**Roczna częstość występowania krwawień do stawów na podstawie badania Tagliaferri 2008**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
Tagliaferri 2008, obserw.	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Roczna częstość występowania krwawień do stawów	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	3,3 (3,1)	84	32,4 (23,1)	84	-29,10 (b/d)	TAK p<0,01
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)**, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	4,1 (3,7)	54	33,9 (22,6)	54	-29,80 (b/d)	b/d

\*średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat;

\*\* średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 30 lat;

Źródło: opracowanie własne

---

#### **7.16.1.4. Roczna częstość występowania krwawień do mięśni**

Dane odnośnie rocznej częstości występowania krwawień do mięśni analizowano na podstawie badania *Mondorf 2013*. W badaniu nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla rocznej częstości krwawień wynoszącej ponad 12, 6 do 12 oraz 1 do 5. Wykazano natomiast znamienne statystycznie przewagę profilaktyki w odniesieniu do liczby chorych, u których roczna częstość występowania krwawień do mięśni wynosiła zero.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**  
**Roczna częstość występowania krwawień do mięśni na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do mięśni >12	12 m-cy przed wypełnieniem kwestionariusza*	1 (1,3)	74	0 (0,0)	36	4,42 (0,07; 288,18)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do mięśni 6- 12		6 (8,1)	74	5 (13,9)	36	0,55 (0,16; 1,93)	-0,06 (-0,19; 0,07)	n/d	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do mięśni 1-5		22 (29,7)	74	17 (47,2)	36	-0,17 (-0,37; 0,02)	0,47 (0,21; 1,08)	n/d	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do mięśni 0		44 (59,5)	74	14 (38,9)	36	2,30 (1,02; 5,21)	0,21 (0,01; 0,40)	5 (3; 100)	TAK

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach;  
 Źródło: opracowanie własne

---

#### **7.16.1.5. Ocena ortopedyczna**

Na podstawie danych z badania *Tagliaferri 2008* analizowano wynik oceny ortopedycznej oraz wynik w skali Pettersson. W obu przypadkach nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w populacji mieszanej (w populacji dorosłych brak możliwości określenia istotności statystycznej), jednak wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych za pomocą profilaktyki były lepsze.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 39.**  
**Wynik oceny ortopedycznej na podstawie badania Tagliaferri 2008**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Tagliaferri 2008, obserw.	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Wynik oceny ortopedycznej***	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	13,8 (12,6)	82	18,1 (13,1)	82	-4,30 (b/d)	NIE p=0,13
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)***, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	19,9 (13,1)	54	23,4 (12,3)	54	-3,50 (b/d)	b/d

\*średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat;

\*\* średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 30 lat;

\*\*\*im wyższy wynik tym gorsza ocena ortopedyczna

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 40.**  
**Wynik w skali Pettersson na podstawie badania Tagliaferri 2008**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Tagliaferri 2008, obserw.	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Wynik w skali Pettersson***	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	22,3 (19,9)	18	23,3 (20,1)	18	-1,00 (b/d)	NIE p=0,75
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)***, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	13,7 (16,0)	28	13,9 (16,9)	28	-0,20 (b/d)	b/d

\*średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat;

\*\* średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 30 lat;

\*\*\*im wyższy wynik tym gorsza ocena ortopedyczna, Źródło: opracowanie własne



---

#### **7.16.1.6. Operacje i zabiegi**

Dane odnośnie częstości wykonywania operacji stawów lub wymiany stawu analizowano na podstawie wyników badania *Mondorf 2013*. Operacja stawów oraz wymiana stawu były wykonywane częściej w grupie leczonej profilaktyką, jednak tylko dla wymiany stawu uzyskana różnica była znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabelach poniżej.

**Tabela 41.**  
**Częstość wykonywania operacji stawów i wymiany stawu na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF VIII/IX		OD VIII/IX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mondorf 2013, obserw.</i>	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Operacja stawów	Kiedykolwiek w czasie trwania leczenia*	27 (36,5)	74	8 (22,2)	36	2,01 (0,80; 5,03)	0,14 (-0,03; 0,32)	n/d	NIE
		Wymiana stawu	Kiedykolwiek w czasie trwania leczenia*	33 (44,6)	74	9 (25,0)	36	2,41 (1,00; 5,84)	0,20 (0,01; 0,38)	5 (2; 10)	TAK

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 Źródło: opracowanie własne

---

#### 7.16.1.7. Ból

Na podstawie wyników badania *Mondorf 2013* wykonano również porównanie dla częstości występowania bólu pleców oraz bólu stawów z powodu krwawień. Dla obu zmiennych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 42.**  
**Częstość występowania bólu na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Ból pleców	Określenie aktualnego stanu chorego*	45 (60,8)	74	18 (50,0)	36	1,55 (0,70; 3,46)	0,11 (-0,09; 0,31)	NIE
		Ból stawów z powodu krwawień		74 (100,0)	74	36 (100,0)	36	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

\*możliwe odpowiedzi w kwestionariuszu tak, nie, czasami; nie wskazano, czy uzyskany wyniki oznacza odpowiedź tak, czy również uwzględnia odpowiedź czasami; w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach

Źródło: opracowanie własne

---

#### **7.16.1.8. Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne**

Na podstawie danych z badania *Tagliaferri 2008*, oceniano roczną częstość hospitalizacji, roczną częstość wizyt w centrum leczenia hemofilii oraz liczbę wizyt u lekarza ortopedy. Dla wszystkich punktów końcowych lepsze wyniki uzyskiwane były przez chorych leczonych za pomocą profilaktyki, jednak wnioskowanie o istotności statystycznej było możliwe tylko dla populacji mieszanej. W populacji też wyniki były znamienne statystycznie lepsze na korzyść profilaktyki.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 43.**  
**Roczna częstość hospitalizacji, roczna częstość wizyt w centrum leczenia hemofilii oraz liczba wizyt u lekarza ortopedy na podstawie badania Tagliaferri 2008**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
Tagliaferri 2008, obserw.	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Roczna częstość hospitalizacji [dni]	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	0,1 (0,3)	84	0,8 (0,6)	84	-0,70 (b/d)	TAK p=0,01
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)**, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	0,1 (0,4)	54	0,5 (0,7)	54	-0,40 (b/d)	b/d
	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Roczna częstość wizyt w centrum leczenia hemofilii [liczba wizyt]	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	2,9 (1,3)	84	6,8 (6,4)	84	-3,90 (b/d)	TAK p=0,03
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)**, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	2,9 (1,2)	54	5,8 (6,5)	54	-2,90 (b/d)	b/d
	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Liczba wizyt u lekarza ortopedy***	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	1,1 (0,5)	81	2,6 (3,3)	81	-1,50 (b/d)	TAK p=0,01
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)**, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	1,1 (0,5)	53	2,3 (2,5)	53	-1,20 (b/d)	b/d

\*średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat;

\*\* średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 30 lat

\*\*\*w tabeli z wynikami w badaniu nie wskazano, czy jest to roczna częstość wizyt, jednak uzyskane wyniki wskazują, że tak jest

Źródło: opracowanie własne

---

#### **7.16.1.9. Badania i rehabilitacja**

Na podstawie danych z publikacji *Tagliaferri 2008* w populacji mieszanej w odniesieniu do rocznej liczby cykli fizjoterapii nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami natomiast dla rocznej częstości wykonywania badań wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.



**Tabela 44.**  
**Roczna częstość fizjoterapii oraz roczna częstość wykonywania badań na podstawie badania Tagliaferri 2008**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Tagliaferri 2008, obserw.	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Roczna częstość fizjoterapii [liczba cykli]	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	0,8 (0,9)	73	1,0 (1,1)	73	-0,20 (b/d)	NIE p=0,41
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)**, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	1,0 (0,8)	48	1,1 (1,2)	48	-0,10 (b/d)	b/d
	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Roczna częstość wykonywania badań***	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	0,8 (0,7)	78	1,8 (1,8)	78	-1,0 (b/d)	TAK p=0,01
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)**, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	0,9 (0,8)	49	1,6 (1,6)	49	-0,70 (b/d)	b/d

\*średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat;

\*\* średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 30 lat

\*\*\*obejmuje badania radiologiczne i ultrasonograficzne

Źródło: opracowanie własne

---

#### 7.16.1.10. Korzystanie ze sprzętu ortopedycznego

W badaniu *Mondorf 2013* analizowano również dane odnośnie częstości korzystania z kul. Wyniki analizowano w podziale na kategorie: zawsze, czasami, nigdy. Dla kategorii zawsze i nigdy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, natomiast dla kategorii czasami różnica była na korzyść leczenia na żądanie. Należy mieć jednak na uwadze, że taki wynik jest związany z faktem, że znacznie mniej chorych w grupie profilaktyki wskazało że kule stosuje zawsze, w związku z czym wyższy wynik uzyskano dla kategorii czasami.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 45.**  
**Częstość korzystania z kul na podstawie badania Mondorf 2013**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Mondorf 2013, obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Konieczność korzystania z kul: zawsze	Określenie aktualnego stanu chorego*	8 (10,8)	74	8 (22,2)	36	0,42 (0,14; 1,24)	-0,11 (-0,27; 0,04)	n/d	NIE
		Konieczność korzystania z kul: czasami		40 (54,0)	74	12 (33,3)	36	2,35 (1,03; 5,40)	0,21 (0,02; 0,40)	4 (2; 5)	TAK
		Konieczność korzystania z kul: nigdy		26 (35,1)	74	15 (41,7)	36	0,76 (0,34; 1,72)	-0,07 (-0,26; 0,13)	n/d	NIE

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 Źródło: opracowanie własne

---

#### 7.16.1.11. Codzienna aktywność

W badaniu *Mondorf 2013* chorzy oceniali również swoją ogólną aktywność w porównaniu z osobami zdrowymi. Aktywność oceniano jako lepszą, taką samą, niższą lub brak aktywności. Dla żadnej z analizowanych kategorii nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 46.**  
**Ocena ogólnej aktywności chorych na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż, ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Ogólna aktywność: lepsz	Określenie aktualnego stanu chorego, w porównaniu z osobami zdrowymi*	4 (5,4)	74	1 (2,8)	36	2,00 (0,22; 18,57)	0,03 (-0,05; 0,10)	NIE
		Ogólna aktywność: taka sama		8 (10,8)	74	6 (16,7)	36	0,61 (0,19; 1,90)	-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE
		Ogólna aktywność: niższa		47 (63,5)	74	16 (44,4)	36	2,18 (0,97; 4,89)	0,19 (-0,01; 0,39)	NIE
		Ogólna aktywność: brak aktywności		15 (20,3)	74	13 (36,1)	36	0,45 (0,19; 1,09)	-0,16 (-0,34; 0,02)	NIE

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
Źródło: opracowanie własne

---

W ramach analizy oceniano również szybkość chodu w porównaniu z osobami zdrowymi. Ocenę podzielono na następujące kategorie: lepsza, taka sama, niższa, dużo niższa, oceniano też u jakiego odsetka chorych dystans do przejścia nie jest ograniczony. W odniesieniu do większości kategorii nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jedynie dla takiej samej szybkości chodu odsetek chorych był istotnie niższy w grupie chorych stosujących profilaktykę. Taki wynik może być jednak związany z faktem, że dużo więcej chorych w tej grupie odpowiedziało że szybkość chodu jest lepsza niż u osób zdrowych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 47.**  
**Ocena szybkości chodu na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF VIII/IX		OD VIII/IX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Szybkość chodu: lepsza	Określenie aktualnego stanu chorego, w porównaniu z osobami zdrowymi*	5 (6,8)	74	1 (2,8)	36	2,54 (0,29; 22,55)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
		Szybkość chodu: taka sama		1 (1,4)	74	5 (13,9)	36	0,08 (0,01; 0,76)	-0,13 (-0,24; -0,01)	7 (4; 100)	TAK
		Szybkość chodu: niższa		47 (63,5)	74	19 (52,8)	36	1,56 (0,69; 3,49)	0,11 (-0,09; 0,30)	n/d	NIE
		Szybkość chodu: dużo niższa		21 (28,4)	74	10 (27,8)	36	1,03 (0,42; 2,50)	0,01 (-0,17; 0,18)	n/d	NIE
		Dystans do przejścia nie jest ograniczony		5 (6,8)	74	5 (13,9)	36	0,45 (0,12; 1,67)	-0,07 (-0,20; 0,06)	n/d	NIE

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediana czasu trwania terapii w grupach  
Źródło: opracowanie własne



---

Na podstawie danych z badania *Mondorf 2013* oceniano też odsetki chorych uczęszczające w czasie swojego życia do przedszkola, biorące udział w aktywnościach sportowych w szkole, uczęszczanie na uniwersytet, dalsze szkolenia, praktyki. Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 48.**  
Ocena odsetków chorych uczęszczających do przedszkola, biorących udział w aktywnościach sportowych w szkole, kontynuujących naukę na uniwersytecie na podstawie badania *Mondorf 2013*

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż, ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Uczęszczanie do przedszkola	W czasie życia chorego*	36 (48,6)	74	18 (50,0)	36	0,95 (0,43; 2,10)	-0,01 (-0,21; 0,19)	NIE
		Braknie udziału w aktywnościach sportowych w szkole: zawsze		0 (0,0)	74	0 (0,0)	36	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
		Braknie udziału w aktywnościach sportowych w szkole: zazwyczaj		9 (12,1)	74	4 (11,1)	36	1,11 (0,32; 3,87)	0,01 (-0,12; 0,14)	NIE
		Braknie udziału w aktywnościach sportowych w szkole: rzadko		13 (17,6)	74	6 (16,7)	36	1,07 (0,37; 3,08)	0,01 (-0,14; 0,16)	NIE
		Braknie udziału w aktywnościach sportowych w szkole: nigdy		52 (70,3)	74	26 (72,2)	36	0,91 (0,38; 2,20)	-0,02 (-0,20; 0,16)	NIE
		Dalsze wykształcenie: uniwersytet		19 (25,7)	74	12 (33,3)	36	0,69 (0,29; 1,64)	-0,08 (-0,26; 0,11)	NIE
		Dalsze wykształcenie: praktyki, szkolenia		55 (74,3)	74	24 (66,7)	36	1,45 (0,61; 3,45)	0,08 (-0,11; 0,26)	NIE

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
Źródło: opracowanie własne

---

Dane z badania *Tagliaferri 2008* pozwoliły na określenie liczby dni utraconych w szkole/pracy w ciągu rok. Zarówno w populacji mieszanej jak i w populacji dorosłych różnica pomiędzy profilaktyką i leczeniem na żądanie wynosiła ponad 30 dni. Dla populacji mieszanej możliwe było określenie istotności statystycznej różnicy, która wskazuje na znamienne statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 49.**  
**Liczba utraconych dni w szkole/pracy w ciągu roku na podstawie badania Tagliaferri 2008**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Tagliaferri 2008, obserw.	Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76)*, ciężka, HB 9,5%, profilaktyka wtórna	Liczba utraconych dni w szkole/pracy w ciągu roku	PROF.: Mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	3,0 (2,6)	84	34,6 (25,6)	84	-31,60 (b/d)	TAK p<0,01
	Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76)**, ciężka, HB 8,0%, profilaktyka wtórna		PROF.: Mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	4,0 (4,8)	54	35,0 (23,4)	54	-31,00 (b/d)	b/d

\*średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat;

\*\* średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 30 lat

Źródło: opracowanie własne

## 7.16.2. Profilaktyka ciągła vs leczenie na żądanie

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*.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.16.2.1. Jakość życia

Na podstawie danych z badań *Noone 2013* oraz *Noone 2011* oceniano użyteczności określone za pomocą skali EQ-5D. W badaniu *Noone 2013* w populacji dorosłych ogółem wykazano znamiennej statystycznie przewagę leczenia na żądanie. Wynik w podgrupach od 18 do 26 roku życia oraz od 27 do 35 roku życia wynik również wskazuje na przewagę profilaktyki jednak nie podano informacji o istotności statystycznej różnicy. Podobnie w badaniu *Noone 2011* dla użyteczności określonych w skali EQ-5D ogółem lepsze wyniki uzyskiwano w grupie profilaktyki, nie podano jednak informacji o istotności statystycznej różnicy. Dodatkowo dla wymiaru samoopieka w skali EQ-5D wskazano, że różnica pomiędzy grupami była znamiennej statystycznie na korzyść profilaktyki.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 50.**  
**Ocena wyników w skali EQ-5D na podstawie badań *Noone 2013*, *Noone 2011***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy*	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
<i>Noone 2013</i> , obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Użyteczności w skali EQ-5D - ogółem	Czas trwania terapii*	0,866	15	0,619	26	0,247	TAK p<0,01
		Użyteczności w skali EQ-5D – chorzy w wieku 18 do 26 lat		0,881	15	0,634	26	0,247	b/d
		Użyteczności w skali EQ-5D – chorzy w wieku 27 do 35 lat		0,849	15	0,599	26	0,250	b/d
<i>Noone 2011</i> , obserw.	Dorośli, 20-35 lat (średnia 27,5 lat), ciężka hemofilia	Użyteczności w skali EQ-5D - ogółem	Czas trwania terapii*	0,88	b/d	0,72	b/d	0,16	b/d
		Wynik w skali EQ-5D, wymiar samoopieka		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	TAK p≤0,05

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach

\*\*im wyższa ocena użyteczności tym lepiej;

Źródło: opracowanie własne

---

Jakość życia oceniano również na podstawie danych z badań *Schramm 2002* (publikacja *Royal 2002*) oraz *Fischer 2002*. Do pomiaru jakości życia wykorzystano skalę SF-36 (ang. *Short Form Health Survey* – krótki kwestionariusz raportowania zdrowia). W obu badaniach istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki wykazano dla: sprawności fizycznej, dolegliwości bólowych, ogólnej percepcji zdrowia. Ponadto w badaniu *Schramm 2002* wykonano wielowymiarową analizę kowariancji dla wszystkich 8 domen łącznie, dla której wskazano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki. Dla pozostałych domen w skali SF-36 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 51.**  
**Zmiana wyniku w skali SF-36 na podstawie badań Schramm 2002 (publikacja Royal 2002) oraz Fischer 2002**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy***	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa**	Sprawność fizyczna	6 miesięcy	73,50 (34,50)	313	68,40 (37,41)	590	5,10 (0,23; 9,97)	TAK
Fischer 2002	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Sprawność fizyczna – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	7*	32	-9*	97	16 (b/d)	TAK p<0,001#
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa**	Ograniczenia aktywności z powodu zdrowia fizycznego	6 miesięcy	70,83 (56,61)	313	65,99 (61,21)	590	4,84 (-3,14; 12,82)	NIE
Fischer 2002	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Ograniczenia aktywności z powodu zdrowia fizycznego – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	-5*	32	-10*	97	5 (b/d)	NIE p=0,562#
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa**	Dolegliwości bólowe	6 miesięcy	71,01 (37,68)	313	62,28 (40,81)	590	8,73 (3,41; 14,05)	TAK
Fischer 2002	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Dolegliwości bólowe – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	2*	32	-12*	97	14 (b/d)	TAK p=0,043#
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa**	Ogólna percepcja zdrowia	6 miesięcy	62,12 (33,61)	313	53,46 (36,43)	590	8,66 (3,92; 13,40)	TAK
Fischer 2002	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Ogólna percepcja zdrowia – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	5*	32	-15*	97	20 (b/d)	TAK p=0,002#

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy***	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa**	Witalność	6 miesięcy	58,64 (27,60)	313	60,19 (29,88)	590	-1,55 (-5,44; 2,34)	NIE
Fischer 2002	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Witalność – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	6*	32	-5*	97	11 (b/d)	NIE p=0,067#
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa**	Funkcjonowanie społeczne	6 miesięcy	79,18 (36,09)	313	75,39 (39,11)	590	3,79 (-1,30; 8,88)	NIE
Fischer 2002	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Funkcjonowanie społeczne – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	2*	32	-4*	97	6 (b/d)	NIE p=0,242#
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa**	Ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych	6 miesięcy	81,05 (49,01)	313	80,14 (52,95)	590	0,91 (-6,00; 7,82)	NIE
Fischer 2002	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	5*	32	-5*	97	10 (b/d)	NIE p=0,228#
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa**	Zdrowie psychiczne	6 miesięcy	75,47 (27,42)	313	72,43 (29,39)	590	3,04 (-0,81; 6,89)	NIE
Fischer 2002	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Zdrowie psychiczne – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	2*	32	1*	97	1 (b/d)	NIE p=0,702#

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy***	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa**	Wielowymiarowa analiza kowariancji (dla wszystkich 8 domen łącznie)	6 miesięcy	n/d	313	n/d	590	n/d	TAK p<0,001

\*średnia zmiana procentowa względem wartości referencyjnych dla populacji ogólnej w obu państwach, z których pochodzą grupy badana i kontrolna; na korzystny wynik wskazuje wartość wyższa niż w populacji referencyjnej, na wynik niekorzystny wskazuje wartość niższa;

\*\*dane z publikacji Schramm 2002, w publikacji Royal 2002 nie podano szczegółowych informacji;

\*\*\*im wyższy wynik tym lepsza jakość życia;

#wynik na podstawie analizy skorygowanej o wiek

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Schramm 2002* (publikacja *Royal 2002*) dodatkowo wykonano ocenę jakości życia w skali SF-36 w podziale na podgrupy chorych zakażonych wirusem HIV i nie zakażonych. W podgrupie nie zakażonej istotną statystycznie przewagę profilaktyki wykazano dla: sprawności fizycznej, dolegliwości bólowych, ogólnej percepcji zdrowia, zdrowia psychicznego oraz dla wielowymiarowej analizy kowariancji obejmującej dane z wszystkich 8 domen. Dodatkowo dla funkcjonowania społecznego w badaniu wskazano, że wynik jest istotny statystycznie, natomiast obliczenia w analizie wskazały na brak różnic. Rozbieżności mogą być związane z zastosowaną metodą statystyczną. Dla pozostałych domen nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

W podgrupie chorych zakażonej wirusem HIV istotną statystycznie różnicę wykazano dla wielowymiarowej analizy kowariancji. W badaniu wskazano, że różnica jest istotna statystycznie na korzyść profilaktyki również dla domeny witalność, jednak na podstawie obliczeń własnych analityków nie wykazano takiej różnicy. Dla pozostałych domen nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52.

Zmiana wyniku w skali SF-36 – analiza w podgrupach ze względu na obecność lub brak zakażenia wirusem HIV 36 na podstawie badania Schramm 2002 (publikacja Royal 2002)

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy**	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS	
				Średnia	N	Średnia	N			
<b>Chorzy nie zakażeni wirusem HIV</b>										
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa*		6 miesięcy	Sprawność fizyczna	72,72 (32,41)	219	65,71 (34,67)	388	7,01 (1,50; 12,52)	TAK
				Ograniczenia aktywności z powodu zdrowia fizycznego	69,27 (53,72)	219	64,14 (57,52)	388	5,13 (-3,90; 14,16)	NIE
				Dolegliwości bólowe	72,57 (35,52)	219	58,51 (38,02)	388	14,06 (8,02; 20,10)	TAK
				Ogólna percepcja zdrowia	67,54 (31,52)	219	57,41 (33,88)	388	10,13 (4,76; 15,50)	TAK
				Witalność	62,64 (24,71)	219	61,28 (26,39)	388	1,36 (-2,84; 5,56)	NIE
				Funkcjonowanie społeczne	80,89 (39,66)	219	74,85 (36,24)	388	6,04 (-0,33; 12,41)	TAK
				Ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych	83,84 (44,10)	219	83,40 (47,27)	388	0,44 (-7,06; 7,94)	NIE
				Zdrowie psychiczne	79,67 (24,27)	219	74,63 (26,00)	388	5,04 (0,91; 9,17)	TAK
				Wielowymiarowa analiza kowariancji (dla wszystkich 8 domen łącznie)	n/d	219	n/d	388	n/d	TAK p<0,001

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy**	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
<b>Chorzy zakażeni wirusem HIV</b>									
Schramm 2002 (Royal 2002)	Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa*	Sprawność fizyczna	6 miesięcy	72,83 (37,33)	94	70,77 (43,78)	202	2,06 (-7,60; 11,72)	NIE
		Ograniczenia aktywności z powodu zdrowia fizycznego		69,71 (61,27)	94	66,32 (71,77)	202	3,39 (-12,46; 19,24)	NIE
		Dolegliwości bólowe		64,69 (41,30)	94	66,48 (48,47)	202	-1,79 (-12,49; 8,91)	NIE
		Ogólna percepcja zdrowia		53,06 (37,81)	94	47,42 (44,34)	202	5,64 (-4,15; 15,43)	NIE
		Witalność		51,75 (33,45)	94	59,38 (39,23)	202	-7,63 (-16,29; 1,03)	TAK
		Funkcjonowanie społeczne		76,46 (40,33)	94	76,84 (47,33)	202	-0,38 (-10,82; 10,06)	NIE
		Ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych		76,85 (58,46)	94	76,45 (68,65)	202	0,40 (-14,74; 15,54)	NIE
		Zdrowie psychiczne		68,07 (33,45)	94	68,88 (39,23)	202	-0,81 (-9,47; 7,85)	NIE
		Wielowymiarowa analiza kowariancji (dla wszystkich 8 domen łącznie)		n/d	94	n/d	202	n/d	TAK p<0,05

\* dane z publikacji Schramm 2002, w publikacji Royal 2002 nie podano szczegółowych informacji;

\*\*im wyższy wynik tym lepsza jakość życia

Źródło: opracowanie własne

---

### 7.16.2.2. Częstość występowania krwawień

Częstość występowania krwawień oceniano na podstawie wyników 3 badań: *Szucs 1998*, *Noone 2011* oraz *Khoriaty 2005*. Częstość krwawień ogółem była istotnie statystycznie niższa u chorych stosujących profilaktykę we wszystkich 3 badaniach. Dodatkowo w badaniu *Khoriaty 2005* analizowano roczną częstość występowania krwawień spontanicznych oraz krwawień spowodowanych urazem. Dla tych pierwszych w badaniu wskazano na istnienie znamiennej statystycznie różnicy (natomiast obliczenia w ramach analizy wskazują na brak różnic pomiędzy grupami), z kolei dla krwawień spowodowanych urazem nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 53.**  
**Częstość występowania krwawień, krwawień spontanicznych oraz krwawień spowodowanych urazem na podstawie badań Szucs 1998, Noone 2011, Khoriaty 2005**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
Szucs 1998, obserw.	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa***	Częstość występowania krwawień	6 miesięcy	3,1 (b/d)	145	8,8 (b/d)	399	b/d (4,33; 7,07)*	TAK
Noone 2011, obserw.	Dorośli, 20-35 lat (średnia 27,5 lat), ciężka hemofilia	Roczna częstość występowania krwawień	Czas trwania terapii**	3,2	b/d	26,5	b/d	-23,3 (b/d)	TAK p≤0,05
Khoriaty 2005, obserw.	Mieszana (>17 r.ż. 67,7%), ciężka, HB 22,6%, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień	12 miesięcy	7,4 (7,8)	91	11,4 (11,6)	42	-4,00 (-7,86; -0,14)	TAK
		Roczna częstość występowania krwawień spontanicznych		3,2 (6,4)	91	5,7 (9,1)	42	-2,50 (-5,55; 0,55)	TAK p=0,002
		Roczna częstość występowania krwawień spowodowanych urazem		5,0 (7,4)	91	5,7 (7,4)	42	-0,70 (-3,41; 2,01)	NIE

\*95% CI z badania

\*\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach

\*\*\*część chorych nie stosowała profilaktyki rutynowej a jedynie profilaktykę przerywaną nie wskazano jednak jaki stanowili oni odsetek

Źródło: opracowanie własne

---

Dodatkowo w badaniu *Noone 2013* roczną częstość występowania krwawień oceniano jako zmienną dychotomiczną. Dla liczby krwawień od 0 do 3, 4 do 7, 15 od 30 oraz powyżej 30 wykazano istotną statystycznie przewagę profilaktyki. Dla zakresów liczby krwawień od 8 do 10 i od 10 do 15 nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W badaniu *Noone 2013* oceniano również częstość występowania ciężkich krwawień, dla których również wykazano znamiennej statystycznie przewagę profilaktyki.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 54.**  
**Roczna częstość występowania krwawień oraz częstość występowania ciężkich krwawień na podstawie badań Noone 2013 i Noone 2011**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Noone 2013, obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień 0-3	12 m-cy przed wypełnieniem kwestionariusza**	8 (53,3)	15	0 (0,0)	26	27,47 (5,64; 133,89)	0,53 (0,28; 0,78)	2 (1; 4)	TAK
		Roczna częstość występowania krwawień 4-7		7 (46,7)	15	1 (3,8)	26	21,88 (2,33; 205,78)	0,43 (0,17; 0,69)	3 (2; 6)	TAK
		Roczna częstość występowania krwawień 8-10		0 (0,0)	15	1 (3,8)	26	0,21 (0,00; 12,09)	-0,04 (-0,16; 0,08)	n/d	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień 10-15		0 (0,0)	15	1 (3,8)	26	0,21 (0,00; 12,09)	-0,04 (-0,16; 0,08)	n/d	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień 15-30		0 (0,0)	15	7 (26,9)	26	0,16 (0,03; 0,83)	-0,27 (-0,46; -0,08)	4 (3; 13)	TAK
		Roczna częstość występowania krwawień >30		0 (0,0)	15	16 (61,5)	26	0,08 (0,02; 0,29)	-0,62 (-0,82; -0,41)	2 (2; 3)	TAK
Noone 2013, obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Ciężkie krwawienia (głowa lub tkanki miękkie)	Czas trwania terapii**	4 (26,7)	15	19 (73,1)	26	0,13 (0,03; 0,56)	-0,46 (-0,75; -0,18)	3 (2; 6)	TAK

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Noone 2011, obserw.	Dorośli, 20-35 lat (średnia 27,5 lat), ciężka hemofilia	Ciężkie* krwawienia (biodrowo-lędźwiowe lub śródczaszkowe)	Czas trwania terapii**	b/d (26,3)	b/d	b/d (48,5)	b/d	b/d	b/d	b/d b/d	b/d

\*w badaniu *major*;

\*\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach

Źródło: opracowanie własne

W trzech badaniach oceniano również częstość występowania krwawień do stawów. Dla rocznej częstości występowania krwawień do stawów w badaniu *Mondorf 2013* znamienne statystycznie przewagę profilaktyki wykazano dla zakresu liczby krwawień od 6 do 12 oraz braku krwawień. Dla rocznej częstości krwawień do stawów wynoszącej powyżej 12 w badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę profilaktyki natomiast obliczenia własne analityków wskazują na brak różnic (najprawdopodobniej jest to związane z zastosowaną metodą statystyczną). Dodatkowo na podstawie danych z badania *Noone 2013* oceniano częstość występowania nawracających krwawień, do któregośkolwiek stawu. Wynik był istotny statystycznie na korzyść profilaktyki. Ponadto w badaniu *Schramm 2002* analizowano u jakiego odsetkach chorych wystąpiły krwawienia do stawów. Było on znamienne statystycznie niższy u chorych stosujących profilaktykę.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 55.**  
**Częstość występowania krwawień do stawów oraz nawracających krwawień do stawów na podstawie badań Mondorf 2013, Noone 2013 oraz Schramm 2002**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Mondorf 2013, obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do stawów >12	12 m-cy przed wypełnieniem kwestionariusza	7 (10,9)	64	9 (25,0)	36	0,37 (0,12; 1,09)	-0,14 (-0,30; 0,02)	n/d	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów 6-12		11 (17,2)	64	13 (36,1)	36	0,37 (0,14; 0,94)	-0,19 (-0,37; -0,01)	6 (3; 100)	TAK
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów 1-5		24 (37,5)	64	9 (25,0)	36	1,80 (0,73; 4,46)	0,13 (-0,06; 0,31)	n/d	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów 0		22 (34,3)	64	5 (13,9)	36	3,25 (1,11; 9,53)	0,20 (0,04; 0,37)	5 (3; 25)	TAK
Noone 2013, obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Nawracające krwawienia do któregośkolwiek stawu	Określenie aktualnego stanu chorego*	3 (20,0)	15	17 (65,4)	26	0,13 (0,03; 0,59)	-0,45 (-0,73; -0,18)	3 (2; 6)	TAK
Schramm 2002, obserw.	Mieszana, średnia wieku 34,8 lat (zakres 11- 83 lat), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa	Krwawienia do stawów	6 m-cy przed wypełnieniem kwestionariusza	195 (60,2)	324	506 (77,3)	655	0,45 (0,33; 0,59)	-0,17 (-0,23; -0,11)	6 (5; 10)	TAK

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 Źródło: opracowanie własne

Częstość występowania krwawień do stawów analizowano również jako zmienną ciągłą. W badaniu *Schramm 2002* w populacji mieszanej oraz w badaniu *Fischer 2002* (publikacja *Fischer 2003*), wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki.

W badaniu *Schramm 2002* wykonano również analizę przy wykorzystaniu regresji logistycznej. Jako zmienne opisujące do modelu zastosowano: wiek, rodzaj hemofilii, nasilenie hemofilii, występowanie inhibitora, obecność wirusa HIV, rodzaj zatrudnienia. W analizie wykazała, że chorzy leczeni na żądanie mają 3,4 razy większe ryzyko wystąpienia krwawienia do stawów w czasie ocenianego 6-miesięcznego okresu obserwacji. Odnotowana różnica była istotna statystycznie (p-wartość poniżej 0,05).

W celu zbadania różnicy w częstości występowania krwawień do stawów pomiędzy schematami terapeutycznymi wykonano również analizę z wykorzystaniem regresji wielokrotnej, kontrolowanej o czynniki demograficzne. Analiza wykazała wysoce istotną statystycznie (p-wartość poniżej 0,001) zależność pomiędzy rodzajem terapii a częstością występowania krwawień do stawów. Na podstawie modelu wywnioskowano że ryzyko krwawień do stawów jest 5,15 razy większe u chorych leczonych na żądanie niż u chorych leczonych profilaktycznie, po skorygowaniu o każdą ze zmiennych opisujących. Dodatkowo w ramach regresji wielokrotnej wykonano stratyfikację ze względu na wiek. W populacji chorych w wieku maksymalnie 30 lat ryzyko wystąpienia krwawień do stawów jest 7,55 razy wyższe w grupie stosującej leczenie na żądanie (uzyskana różnica jest istotna statystycznie, p-wartość poniżej 0,001). W grupie osób powyżej 30 roku życia, różnica również była istotna statystycznie (p-wartość poniżej 0,001) jednak wielkość uzyskanego efektu była niższa (ryzyko krwawień do stawów 3,33 razy wyższe w grupie leczonej na żądanie).



Tabela 56.

Częstość występowania krwawień do stawów na podstawie badań Schramm 2002 oraz Fischer 2002 (publikacja Fischer 2003)

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
Schramm 2002, obserw.	Mieszana, średnia wieku 34,8 lat (zakres 11- 83 lat), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa	Częstość występowania krwawień do stawów	6 m-cy przed wypełnieniem kwestionariusza	3,4 (6,3)	324	7,7 (11,1)	670	-4,30 (-5,38; -3,22)	TAK
Fischer 2002 (Fischer 2003)	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do stawów – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	2,8 (0; 7,8)**	49	11,5 (3,8; 24,0)**	106	-8,70 (b/d)	TAK p<0,001#
	Mieszana, mediana wieku 17,2 do 22,3 lat (IQR 15,2 – 25,4), ciężka, HB około 15,5%, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do stawów – PROF dawka wysoka	22 lata (b/d o czasie trwania PROF)	0,5 (0,2; 1,8)**	24	11,5 (3,8; 24,0)**	106	-11,0 (b/d)	b/d

\*dane średniej dawki PROF, brak danych dla grupy z wysoką dawką PROF.;

\*\*mediana (rozstęp międzykwartyłowy)

#wynik na podstawie analizy skorygowanej o wiek

Źródło: opracowanie własne

---

W badaniu *Fischer 2002* oceniono również u jakiego odsetka nie wystąpiły krwawienia do stawów. Odsetek ten był znamienne statystycznie dłuższy u chorych stosujących profilaktykę.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 57.**  
Częstość występowania braku krwawień do stawów na podstawie badania *Fischer 2002*

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Fischer 2002</i>	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Brak krwawień do stawów – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	14 (28,6)	49	10 (9,4)	106	3,84 (1,56; 9,44)	0,19 (0,05; 0,33)	6 (4; 20)	TAK

Źródło: opracowanie własne

---

Na podstawie danych z badania *Mondorf 2013* oceniano też różnice pomiędzy grupami w zakresie rocznej częstości występowania krwawień do mięśni. Dla zakresów liczby krwawień: powyżej 12 oraz 6 do 12 nie wykazano różnic pomiędzy grupami, natomiast dla zakresów od 1 do 5 i braku krwawień wykazano istotną statystycznie przewagę profilaktyki.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 58.**  
**Roczna częstość występowania krwawień do mięśni na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF VIII/IX		OD VIII/IX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do mięśni >12	12 m-cy przed wypełnieniem kwestionariusza*	0 (0,0)	64	0 (0,0)	36	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do mięśni 6- 12		3 (4,7)	64	5 (13,9)	36	0,30 (0,07; 1,36)	-0,09 (-0,22; 0,03)	n/d	NIE
		Roczna częstość występowania krwawień do mięśni 1-5		7 (10,9)	64	17 (47,2)	36	0,14 (0,05; 0,38)	-0,36 (-0,54; -0,18)	3 (2; 6)	TAK
		Roczna częstość występowania krwawień do mięśni 0		54 (84,3)	64	14 (38,9)	36	8,49 (3,28; 21,96)	0,45 (0,27; 0,64)	3 (2; 4)	TAK

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach

\*\*\*dane średniej dawki PROF, brak danych dla grupy z wysoką dawką PROF.;

Źródło: opracowanie własne

---

Na podstawie danych z badania *Noone 2013* oceniano również częstość występowania krwawień do mięśni/stawów wymagających podania leków przeciwbólowych. W odniesieniu do liczby krwawień, które nie wymagały podania leków oraz odsetka chorych, u których krwawienia skutkowały koniecznością podania leków przeciwbólowych więcej niż 7 razy wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki. Dla pozostałych zakresów określających częstość stosowania leków przeciwbólowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 59.**
**Częstość występowania krwawienia do stawów/mięśni wymagającego podania leków przeciwbólowych na podstawie badania Noone 2013**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Noone 2013, obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Krwawienie do stawów/mięśni wymagające podania leków przeciwbólowych: Nie	12 m-cy przed wypełnieniem kwestionariusza*	12 (80,0)	15	8 (30,8)	26	9,00 (1,98; 40,93)	0,49 (0,22; 0,76)	3 (2; 5)	TAK
		Krwawienie do stawów/mięśni wymagające podania leków przeciwbólowych: Raz		0 (0,0)	15	1 (3,8)	26	0,21 (0,00; 12,09)	-0,04 (-0,16; 0,08)	n/d	NIE
		Krwawienie do stawów/mięśni wymagające podania leków przeciwbólowych: 2 do 3 razy		2 (13,3)	15	2 (7,8)	26	1,85 (0,23; 14,67)	0,06 (-0,14; 0,26)	n/d	NIE
		Krwawienie do stawów/mięśni wymagające podania leków przeciwbólowych: 4 do 5 razy		1 (6,7)	15	0 (0,0)	26	15,38 (0,26; 900,05)	0,07 (-0,08; 0,22)	n/d	NIE
		Krwawienie do stawów/mięśni wymagające podania leków przeciwbólowych: 6 do 7 razy		0 (0,0)	15	1 (3,8)	26	0,21 (0,00; 12,09)	-0,04 (-0,16; 0,08)	n/d	NIE
		Krwawienie do stawów/mięśni wymagające podania leków przeciwbólowych: więcej niż 7 razy		0 (0,0)	15	12 (46,2)	26	0,11 (0,03; 0,45)	-0,46 (-0,67; -0,26)	3 (2; 4)	TAK

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 Źródło: opracowanie własne



---

### 7.16.2.3. Ocena ortopedyczna

W badaniach *Noone 2013* oraz *Noone 2011* oceniano również odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie „stawu docelowego”. W obu badaniach był on niższy w grupie stosującej profilaktykę, a różnica była istotna statystycznie.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**  
**Częstość występowania stawu docelowego na podstawie badań Noone 2013 oraz Noone 2011**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF VIII/IX		OD VIII/IX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Noone 2013, obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Występowanie „stawu docelowego”**	Czas trwania terapii***	6 (40,0)	15	23 (88,5)	26	0,09 (0,02; 0,42)	-0,48 (-0,76; -0,21)	3 (2; 5)	TAK
Noone 2011, obserw.	Dorośli, 20-35 lat (średnia 27,5 lat), ciężka hemofilia	Występowanie „stawu docelowego”**	Czas trwania terapii***	b/d (26,3)	b/d	b/d (88,9)	b/d	b/d	b/d	b/d	TAK p≤0,001

\*definicja: staw do którego występują nawracające krwawienia, definicje różnią się, jednak przyjmuje się, że jako „staw docelowy” można określić staw do którego nastąpiły 4 krwawienia w czasie 6 miesięcy [26];

\*\* w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach

Źródło: opracowanie własne

---

W badaniu *Fischer 2002* (publikacja *Fischer 2003*) oceniano również różnicę median w zakresie uzyskiwanego wyniku klinicznego. W populacji dorosłych różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść profilaktyki, natomiast w populacji mieszanej nie było możliwe określenie istotności statystycznej różnicy, przy czym należy zaznaczyć, że różnica median była większa niż w przypadku populacji dorosłych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 61.**  
**Wynik kliniczny na podstawie badania Fischer 2002 (publikacja Fischer 2003)**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy**	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		Różnica median	IS
				Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Fischer 2002 (Fischer 2003)	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Wynik kliniczny [max. 90 pkt.] – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	2,0 (0,3; 5,0)	49	8,0 (3,3; 14,0)	106	-6,0	TAK p<0,001#
	Mieszana, mediana wieku 17,2 do 22,3 lat (IQR 15,2 – 25,4), ciężka, HB około 15,5%*, profilaktyka rutynowa	Wynik kliniczny [max. 90 pkt.] – PROF dawka wysoka	22 lata (b/d o czasie trwania PROF)	0,0 (0; 10)	24	8,0 (3,3; 14,0)	106	-8,0	b/d

\*dane średniej dawki PROF, brak danych dla grupy z wysoką dawką PROF;

\*\*im wyższy wynik tym gorsze funkcjonowanie stawów;

#wynik na podstawie analizy skorygowanej o wiek

Źródło: opracowanie własne

---

Na podstawie danych z badania *Fischer 2002* analizowano również u jakiego odsetka chorych wynik kliniczny wynosił zero. Na podstawie obliczeń analityków nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami natomiast w badaniu dla analizy skorygowanej o wiek wykazano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 62.**  
**Odsetek chorych z wynikiem klinicznym równym 0 punktów na podstawie badania Fischer 2002**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>Fischer 2002</i>	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Wynik kliniczny równy 0 punktów** – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	12 (24,5)	49	12 (11,3)	106	2,54 (1,05; 6,16)	0,13 (-0,003; 0,27)	NIE*

\*w badaniu podano informację, że wynik był istotny statystycznie, p-wartość 0,038 dla wyniku na podstawie analizy skorygowanej o wiek;

\*\*zero punktów oznacza normalne funkcjonowanie ocenianego stawu;

Źródło: opracowanie własne

---

W publikacji *Fischer 2003* do badania *Fischer 2002* oceniano też wynik w skali Pettersson. Wykazano, że w populacji dorosłych różnica była znamienna statystycznie na korzyść profilaktyki, dla populacji mieszanej określenie istotności statystycznej nie było możliwe jednak istotne jest, że różnica pomiędzy grupami była większa niż w populacji dorosłych.

Podobnie w przypadku wyniku w skali Pettersson równego zero punktów, wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

---



**Tabela 63.**  
**Wynik w skali Pettersson na podstawie badania Fischer 2002 (publikacja Fischer 2003)**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		Różnica median	IS
				Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Fischer 2002 (Fischer 2003)	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%*, profilaktyka rutynowa	Wynik w skali Pettersson [max. 78 pkt.] – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	7 (3; 15)	49	16 (8; 28)	76	-9,0	TAK p<0,001#
	Mieszana, mediana wieku 17,2 do 22,3 lat (IQR 15,2 – 25,4), ciężka, HB około 15,5%*, profilaktyka rutynowa	Wynik w skali Pettersson [max. 78 pkt.] – PROF dawka wysoka	22 lata (b/d o czasie trwania PROF)	4 (0; 15)	24	16 (8; 28)	76	-12,0	b/d

\*dane średniej dawki PROF, brak danych dla grupy z wysoką dawką PROF;

\*\*im wyższy wynik tym gorsza ocena ortopedyczna

#wynik na podstawie analizy skorygowanej o wiek

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 64.**  
**Odsetek chorych z wynikiem w skali Pettersson równym 0 punktów na podstawie badania Fischer 2002 (publikacja Fischer 2003)**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy*	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Fischer 2002 (Fischer 2003)	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Wynik w skali Pettersson równy 0 punktów – PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	7 (14,3)	49	2 (2,6)	76	6,17 (1,22; 31,05)	0,12 (0,01; 0,22)	9 (5; 100)	TAK

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy*	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Mieszana, mediana wieku 17,2 do 22,3 lat (IQR 15,2 – 25,4), ciężka, HB około 15,5**, profilaktyka rutynowa	Wynik w skali Pettersson równy 0 punktów – PROF dawka wysoka	22 lata (b/d o czasie trwania PROF)	11 (45,8)	24	2 (2,6)	76	31,31 (6,21; 157,86)	0,43 (0,23; 0,63)	3 (2; 5)	TAK

\*wynik równy zero oznacza brak objawów artropatii

Źródło: opracowanie własne

---

Na podstawie danych z badania *Noone 2013* wykazano, że średnia liczba stawów ze zmniejszoną mobilnością była niższa u chorych stosujących profilaktykę, nie podano jednak informacji odnośnie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Z kolei w badaniu *Noone 2011* wykazano, że w odniesieniu do ograniczenia mobilności różnica była znamienna statystycznie na korzyść profilaktyki.

---

**Tabela 65.**  
**Liczba stawów ze zmniejszoną mobilnością oraz ocena ograniczenia mobilności na podstawie badań Noone 2013 oraz Noone 2011**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Noone 2013, obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Liczba stawów ze zmniejszoną mobilnością	Czas trwania terapii*	0,5 (b/d)	15	2,6 (b/d)	26	-2,10 (b/d)	b/d
Noone 2011, obserw.	Dorośli, 20-35 lat (średnia 27,5 lat), ciężka hemofilia	Ograniczenie mobilności	Czas trwania terapii*	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	TAK p≤0,005

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 Źródło: opracowanie własne

---

#### **7.16.2.4. Ból**

W odniesieniu do częstości występowania bólu stawów z powodu krwawień oraz bólu z powodu zaburzeń krzepnięcia nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Z kolei ból pleców występował istotnie statystycznie rzadziej u chorych stosujących profilaktykę.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 66.**  
**Częstość występowania bólu na podstawie badań Mondorf 2013 i Noone 2013**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Mondorf 2013, obserw.	Dorośli > 30 r.ż, ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Ból stawów z powodu krwawień	Nie określony (oceniano jako: tak, nie, nie wiadomo)*	61 (95,3)	64	36 (100,0)	36	0,24 (0,01; 4,79)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE
		Ból pleców	Określenie aktualnego stanu chorego **	19 (29,7)	64	18 (50,0)	36	0,42 (0,18; 0,98)	-0,20 (-0,40; -0,01)	5 (3; 100)	TAK
Noone 2013, obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Ból z powodu zaburzeń krzepnięcia, codziennie	Czas trwania terapii*	2 (13,3)	15	9 (34,6)	26	0,29 (0,05; 1,58)	-0,21 (-0,46; 0,04)	n/d	NIE
		Ból z powodu zaburzeń krzepnięcia, raz w tygodniu		2 (13,3)	15	8 (30,8)	26	0,35 (0,06; 1,91)	-0,17 (-0,42; 0,07)	n/d	NIE
		Ból z powodu zaburzeń krzepnięcia, raz w miesiącu		2 (13,3)	15	3 (11,5)	26	0,35 (0,06; 1,91)	0,02 (-0,19; 0,23)	n/d	NIE
		Ból z powodu zaburzeń krzepnięcia, mniej niż raz w miesiącu		5 (33,3)	15	2 (7,7)	26	6,00 (0,99; 36,23)	0,26 (-0,003; 0,52)	n/d	NIE
		Ból z powodu zaburzeń krzepnięcia, nigdy		4 (26,7)	15	3 (11,5)	26	2,79 (0,53; 14,67)	0,15 (-0,10; 0,41)	n/d	NIE

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 \*\*możliwe odpowiedzi w kwestionariuszu tak, nie, czasami; nie wskazano, czy uzyskany wyniki oznacza odpowiedź tak, czy również uwzględnia odpowiedź czasami; w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach

Źródło: opracowanie własne

---

#### 7.16.2.5. Operacje i zabiegi

W badaniu *Mondorf 2013* dla częstości wykonywania operacji stawów i wymiany stawów nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Podobnie w badaniu *Szucs 1998* nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla częstości wykonywania zabiegów chirurgicznych. Z kolei częstość wykonywania zabiegów ortopedycznych opisana w badaniu *Fischer 2002* wskazuje na znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej profilaktykę, podobnie jak częstość wykonywania operacji lub inny inwazyjnych zabiegów z powodu problemów związanych z zaburzeniami krzepnięcia w badaniu *Noone 2013*.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.



**Tabela 67.**  
**Częstość wykonywania operacji i zabiegów na podstawie badań *Mondorf 2013, Fischer 2002, Noone 2013, Szucs 1998***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF VIII/IX		OD VIII/IX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mondorf 2013, obserw.</i>	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Operacja stawów	Kiedykolwiek w czasie trwania leczenia <sup>^</sup>	17 (26,6)	64	8 (22,2)	36	1,27 (0,48; 3,31)	0,04 (-0,13; 0,22)	n/d	NIE
<i>Mondorf 2013, obserw.</i>	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Wymiana stawu	Kiedykolwiek w czasie trwania leczenia <sup>^</sup>	17 (26,6)	64	9 (25,0)	36	1,09 (0,43; 2,77)	0,02 (-0,16; 0,19)	n/d	NIE
<i>Fischer 2002</i>	Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), ciężka, HB 15,5%, profilaktyka rutynowa	Ortopedyczny zabieg chirurgiczny - PROF dawka średnia	22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat)	10 (20,4)	49	58 (54,7)	106	0,21 (0;10; 0;47)	-0,34 (-0;49; -0;20)	3 (3; 5)	TAK
<i>Noone 2013, obserw.</i>	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Operacja lub inny inwazyjny zabieg z powodu problemów związanych z zaburzeniami krzepnięcia	Czas trwania terapii*	0 (0,0)	15	11 (42,3)	26	0,12 (0,03; 0,50)	-0,42 (-0,63; -0,22)	3 (2; 5)	TAK
<i>Szucs 1998, obserw.</i>	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa***	Zabieg chirurgiczny**	6 miesięcy	6 (4,1)	145	24 (6,0)	399	0,67 (0,27; 1,68)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE

<sup>^</sup>w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
<sup>\*</sup> w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
<sup>\*\*</sup>w większości przypadków obejmowały: ekstrakcję zęba, synowektomię, usunięcie krwiaka, artroskopia kolana;  
<sup>\*\*\*</sup>część chorych nie stosowała profilaktyki rutynowej a jedynie profilaktykę przerywaną nie wskazano jednak jaki stanowili oni odsetek  
 Źródło: opracowanie własne

---

Dodatkowo w badaniu *Steen Carlsson 2003* analizowano częstość wykonywania zabiegów inwazyjnych oraz poważnych operacji. Dane wyrażono jako liczbę zdarzeń w związku z czym nie było możliwe wykonanie obliczeń umożliwiających wskazanie czy różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie. W przypadku większości zabiegów liczba zabiegów/operacji była znacząco niższa u chorych stosujących profilaktykę.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Dodatkowo opisie wyników badania wskazano, że chorzy stosujący profilaktykę mają o 50 punktów procentowych niższe ryzyko wykonania poważnych zabiegów chirurgicznych (p-wartość <0,001). Ponadto wykazano, że rozpoczęcie terapii po 11 roku życia jest związane z wzrostem prawdopodobieństwa wykonania poważnych zabiegów chirurgicznych o 16 punktów procentowych (p-wartość <0,05). Niezależnie od tego kiedy rozpoczęto profilaktykę bezwzględna różnica pomiędzy profilaktyką i leczeniem na żądanie wynosiła 50 punktów procentowych.

---

**Tabela 68.**  
Liczba operacji i zabiegów na podstawie badania *Steen Carlsson 2003*

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		IS
				Liczba zdarzeń	N	Liczba zdarzeń	N	
<i>Steen Carlsson 2003, obserw.</i>	Mieszana, mediana wieku 23 do 35 lat, ciężka, HB 14,7%, profilaktyka rutynowa	Liczba zabiegów inwazyjnych	11 lat <sup>^</sup>	48**	95	121**	61	b/d
		Poważne zabiegi operacyjne		9	95	76	61	b/d
Częstość wykonywania zabiegów inwazyjnych (w podziale na typ zabiegu)								
<i>Steen Carlsson 2003, obserw.</i>	Mieszana, mediana wieku 23 do 35 lat, ciężka, HB 14,7%, profilaktyka rutynowa	Artodeza	11 lat <sup>^</sup>	3	95	21	61	b/d
		Wstawienie/usunięcie protezy		4	95	42	61	b/d
		Synowektomia		2	95	13	61	b/d
		Terapia radioizotopowa		0	95	12	61	b/d
		Założenie/ usunięcie portu naczyniowego		13	95	0	61	b/d
		Założenie/ usunięcie portu przezskórnego		3	95	0	61	b/d
		Artroskopia		3	95	1	61	b/d
		Resekcja głowy kości promieniowej		0	95	3	61	b/d
		Ekstrakcja zęba		8	95	21	61	b/d
		Zabieg operacyjny w obrębie nosa		2	95	1	61	b/d
		Usunięcie narośli kostnej lub odłamków kości (ciał wolnych)		3	95	4	61	b/d
Inne***	7	95	3	61	b/d			

\*\*wskaznik częstości wykonywania zabiegów inwazyjnych [liczba zabiegów/liczba chorych] w grupie PROF.: 0,51, w grupie OD: 1,98;

---

\*\*\*w grupie stosującej leczenie na żądanie inne zabiegi obejmują: artrolizę (1) , operację w obrębie przetoki (1), zabieg operacyjny (1) oraz iniekcje (2) w obrębie kolana, usunięcia systemu Hoffman (2), natomiast w grupie kontrolnej do innych zabiegów zaliczono usunięcie pseudonowotworu (1), zabiegi operacyjne w obrębie ręki (1), korektę pseudotętniaka obrębie łokcia (1)

^w badaniu zbierano dane z historii choroby do roku 1989, a następnie szczegółowe dane dla 11-letniego okresu obserwacji w latach 1989-1999

Źródło: opracowanie własne

---

---

#### **7.16.2.6. Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne**

Na podstawie dostępnych odnośnie średniej liczby wizyt u lekarza rodzinnego, liczby wizyt w centrum leczenia hemofilii, czasu trwania hospitalizacji oraz liczby dni na oddziale intensywnej opieki medycznej można wnioskować porównywalnych wskaźnikach częstości ich występowania pomiędzy grupami stosującymi profilaktykę i leczenie na żądanie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 69.

Liczba wizyt u lekarza rodzinnego, w centrum leczenia hemofilii, czas trwania hospitalizacji, liczba dni na oddziale intensywnej opieki medycznej na podstawie badań *Szucs 1998* i *Schramm 2002*

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia	N	Średnia	N		
<i>Szucs 1998</i> , obserw.	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa*	Wizyty u lekarza rodzinnego	6 miesięcy	0,6	145	0,6	399	0,0 (b/d)	b/d
<i>Schramm 2002</i> , obserw.	Mieszana, średnia wieku 34,8 lat (zakres 11- 83 lat), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa	Wizyty u lekarza rodzinnego	6 miesięcy	0,7 (3,7)	335	0,6 (2,3)	670	0,10 (-0,33; 0,53)	NIE
<i>Szucs 1998</i> , obserw.	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa*	Liczba wizyt w centrum leczenia hemofilii	6 miesięcy	1,9	145	2,2	399	-0,3 (b/d)	NIE
<i>Schramm 2002</i> , obserw.	Mieszana, średnia wieku 34,8 lat (zakres 11- 83 lat), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa	Liczba wizyt w centrum leczenia hemofilii	6 miesięcy	2,6 (5,8)	335	2,3 (4,4)	670	0,30 (-0,40; 1,00)	NIE
<i>Szucs 1998</i> , obserw.	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa*	Czas trwania hospitalizacji [dni]	6 miesięcy	0,7	145	1,0	399	-0,3 (b/d)	NIE
<i>Schramm 2002</i> , obserw.	Mieszana, średnia wieku 34,8 lat (zakres 11- 83 lat), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa	Czas trwania hospitalizacji [dni]	6 miesięcy	1 (4,5)	335	1,5 (8,5)	670	-0,50 (-1,30; 0,30)	NIE
<i>Szucs 1998</i> , obserw.	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa*	Liczba dni na oddziale intensywnej opieki medycznej	6 miesięcy	0	145	0,2	399	-0,2 (b/d)	NIE

\*część chorych nie stosowała profilaktyki rutynowej a jedynie profilaktykę przerywaną nie wskazano jednak jaki stanowili oni odsetek

Źródło: opracowanie własne

---

Podobnie w przypadku danych odnośnie częstości wizyt u lekarza rodzinnego oraz częstości hospitalizacji wyrażonych jako zmienna dychotomiczna nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia na żądanie wykazano natomiast dla częstości wizyt w centrum leczenia hemofilii.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

---

Tabela 70.

Częstość wizyt u lekarza rodzinnego, wizyt w centrum leczenia hemofilii oraz hospitalizacji na podstawie badania Schramm 2002

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Schramm 2002, obserw.	Mieszana, średnia wieku 34,8 lat (zakres 11- 83 lat), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa	Wizyty u lekarza rodzinnego	6 miesięcy	38 (11,3)	335	100 (14,9)	670	0,73 (0,49; 1,09)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
		Liczba wizyt w centrum leczenia hemofilii		239 (71,3)	335	425 (63,4)	670	1,44 (1,08; 1,91)	0,08 (0,02; 0,14)	13 (8; 50)	TAK
		Hospitalizacja		28 (8,4)	335	76 (11,3)	670	0,71 (0,45; 1,12)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne



Na podstawie danych z badania *Steen Carlsson 2003* oceniano również częstość hospitalizacji ogółem z wykluczeniem hospitalizacji związanych z zabiegami wyrażonej jako liczba zdarzeń. Liczba hospitalizacji była niższa u chorych stosujących profilaktykę, jednak ze względu na sposób prezentacji danych nie jest możliwe określenie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej

**Tabela 71.**  
**Liczba hospitalizacji ogółem (z wykluczeniem hospitalizacji związanej z zabiegami inwazyjnymi) na podstawie badania *Steen Carlsson 2003***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		IS
				Liczba zdarzeń	N	Liczba zdarzeń	N	
<i>Steen Carlsson 2003, obserw.</i>	Mieszana, mediana wieku 23 do 35 lat, ciężka, HB 14,7%, profilaktyka rutynowa	Hospitalizacja ogółem (z wykluczeniem hospitalizacji związanej z zabiegami inwazyjnymi) [dni]	11 lat <sup>^</sup>	246*	95	320*	61	b/d

\*wskaźnik częstości hospitalizacji [liczba hospitalizacji/liczba chorych] w grupie PROF. 2,59, w grupie OD: 5,25;

<sup>^</sup>w badaniu zbierano dane z historii choroby do roku 1989, a następnie szczegółowe dane dla 11-letniego okresu obserwacji w latach 1989-1999

Źródło: opracowanie własne

#### 7.16.2.7. Korzystanie ze sprzętu ortopedycznego oraz udogodnień i środków transportu

Na podstawie danych z badania *Mondorf 2013* analizowano częstość korzystania z kul. W odniesieniu do odsetka chorych, który nigdy nie korzystał z kul różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść profilaktyki. Dla odsetków chorych korzystających z kul zawsze i czasami nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 72.**  
**Częstość korzystania z kul na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Konieczność korzystania z kul: zawsze	Określenie aktualnego stanu chorego*	5 (7,8)	64	8 (22,2)	36	0,30 (0,09; 0,99)	-0,14 (-0,29; 0,01)	n/d	NIE
		Konieczność korzystania z kul: czasami		14 (21,9)	64	12 (33,3)	36	0,56 (0,23; 1,39)	-0,11 (-0,30; 0,07)	n/d	NIE
		Konieczność korzystania z kul: nigdy		45 (70,3)	64	15 (41,7)	36	3,32 (1,41; 7,78)	0,29 (0,09; 0,48)	4 (3; 12)	TAK

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo w poniższej tabeli na podstawie danych z badania *Steen Carlsson 2003* przedstawiono informacje odnośnie częstości stosowania środków rekompensujących brak pełnej sprawności spowodowanej hemofilią.

**Tabela 73.**  
**Zużycie środków rekompensujących brak pełnej sprawności spowodowanej hemofilią na podstawie badania *Steen Carlsson 2003***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		IS
				Liczna zdarzeń	N	Liczna zdarzeń	N	
<b>Wyposażenie</b>								
<i>Steen Carlsson 2003, obserw.</i>	Mieszana, mediana wieku 23 do 35 lat, ciężka, HB 14,7%, profilaktyka rutynowa	Samochód	11 lat***	3	95	31	61	b/d
		Wózek inwalidzki		6	95	13	61	b/d
		Dostosowane umeblowanie		0	95	6	61	b/d
		Inne drobne środki wspomagające*		46	95	28	61	b/d
<b>Udogodnienia</b>								
<i>Steen Carlsson 2003, obserw.</i>	Mieszana, mediana wieku 23 do 35 lat, ciężka, HB 14,7%, profilaktyka rutynowa	Udogodnienia w obrębie miejsca pracy	11 lat***	4	95	5	61	b/d
		Udogodnienia w obrębie miejsca zamieszkania		3	95	6	61	b/d
		Inne drobne udogodnienia**		22	95	1	61	b/d

\*w tym poduszki pod kostkę, kołano, szyję, kule, kaski rowerowe, specjalnie dostosowane obuwie;

\*\* w tym montaż specjalnie zaprojektowanej wanny, ogrodzeń i ramp w celu ułatwienia korzystania z wózka inwalidzkiego, usunięcie progów, montaż wykładzin i urządzeń w celu złagodzenia ostrych krawędzi;

\*\*\* w badaniu zbierano dane z historii choroby do roku 1989, a następnie szczegółowe dane dla 11-letniego okresu obserwacji w latach 1989-1999

Źródło: opracowanie własne

#### 7.16.2.8. Codzienna aktywność

Na podstawie danych z badania *Mondorf 2013* oceniano ogólną aktywność chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Dla kategorii aktywności: lepsza, taka sama i niższa nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Należy jednak odnotować, że odsetek chorych u którzy nie wykazują aktywności był istotnie statystycznie niższy w grupie stosującej profilaktykę. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 74.**  
**Ogólna ocena aktywności chorego na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Ogólna aktywność: lepsza	Określenie aktualnego stanu chorego, w porównaniu z osobami zdrowymi*	2 (3,1)	64	1 (2,8)	36	1,13 (0,10; 12,90)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		Ogólna aktywność: taka sama		19 (29,7)	64	6 (16,7)	36	2,11 (0,76; 5,90)	0,13 (-0,04; 0,30)	n/d	NIE
		Ogólna aktywność: niższa		37 (57,8)	64	16 (44,4)	36	1,71 (0,75; 3,90)	0,13 (-0,07; 0,34)	n/d	NIE
		Ogólna aktywność: brak aktywności		6 (9,4)	64	13 (36,1)	36	0,18 (0,06; 0,54)	-0,27 (-0,44; -0,09)	4 (3; 12)	TAK

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 Źródło: opracowanie własne

---

Również na podstawie wyników badania *Mondorf 2013* oceniano szybkość chodu względem osób zdrowych. Dla szybkości chodu takiej samej, niższej oraz w odniesieniu do odsetka chorych, dla których dystans do przejścia nie jest ograniczony wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 75.**  
**Ocena szybkości chodu u chorych na podstawie badania *Mondorf 2013***

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mondorf 2013</i> , obserw.	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Szybkość chodu: lepsz	Określenie aktualnego stanu chorego, w porównaniu z osobami zdrowymi*	5 (7,8)	64	1 (2,8)	36	2,97 (0,33; 26,43)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Szybkość chodu: taka sama		27 (42,2)	64	5 (13,9)	36	4,52 (1,56; 13,15)	0,28 (0,12; 0,45)	4 (3; 9)	TAK
		Szybkość chodu: niższa		20 (31,3)	64	19 (52,8)	36	0,41 (0,18; 0,94)	-0,22 (-0,41; -0,02)	5 (3; 50)	TAK
		Szybkość chodu: dużo niższa		11 (17,2)	64	10 (27,8)	36	0,54 (0,20; 1,43)	-0,11 (-0,28; 0,07)	n/d	NIE
		Dystans do przejścia nie jest ograniczony		26 (40,6)	64	5 (13,9)	36	4,24 (1,46; 12,35)	0,27 (0,10; 0,43)	4 (3; 10)	TAK

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 Źródło: opracowanie własne

---

Na podstawie danych z badania *Mondorf 2013* oceniano też odsetki chorych uczęszczające w czasie swojego życia do przedszkola, biorące udział w aktywnościach sportowych w szkole, uczęszczanie na uniwersytet, dalsze szkolenia, praktyki. Istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki wykazano dla odsetków chorych, którzy zawsze oraz nigdy nie brali udziału w aktywnościach sportowych w szkole. Dla pozostałych z analizowanych punktów końcowych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

---

Tabela 76.

 Odsetek chorych uczęszczających do przedszkola, biorących udział w aktywnościach sportowych, kontynuujących naukę na uniwersytecie na podstawie badania *Mondorf 2013*

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mondorf 2013, obserw.</i>	Dorośli > 30 r.ż., ciężka, HB 11,5%, profilaktyka rutynowa	Uczęszczanie do przedszkola	W czasie życia chorego*	41 (64,1)	64	18 (50,0)	36	1,78 (0,78; 4,08)	0,14 (-0,06; 0,34)	n/d	NIE
		Braknie udziału w aktywnościach sportowych w szkole: zawsze		9 (14,1)	64	0 (0,0)	36	5,47 (1,32; 22,64)	0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 20)	TAK
		Braknie udziału w aktywnościach sportowych w szkole: zazwyczaj		15 (23,4)	64	4 (11,1)	36	2,45 (0,75; 8,05)	0,12 (-0,02; 0,27)	n/d	NIE
		Braknie udziału w aktywnościach sportowych w szkole: rzadko		10 (15,6)	64	6 (16,7)	36	0,93 (0,31; 2,80)	-0,01 (-0,16; 0,14)	n/d	NIE
		Braknie udziału w aktywnościach sportowych w szkole: nigdy		30 (46,9)	64	26 (72,2)	36	0,34 (0,14; 0,82)	-0,25 (-0,44; -0,06)	4 (3; 17)	TAK
		Dalsze wykształcenie: uniwersytet		32 (50,0)	64	12 (33,3)	36	2,00 (0,86; 4,67)	0,17 (-0,03; 0,36)	n/d	NIE
		Dalsze wykształcenie: praktyki, szkolenia		32 (50,0)	64	24 (66,7)	36	0,50 (0,21; 1,17)	-0,17 (-0,36; 0,03)	n/d	NIE

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 Źródło: opracowanie własne



Na podstawie danych z badań *Noone 2013*, *Szucs 1998* oraz *Steen Carlsson 2003* porównywano profil zatrudnienia osób stosujących profilaktykę i leczenie na żądanie. W badaniu *Noone 2103* nie wykazano różnic pomiędzy grupami. W badaniu *Szucs 1008* istotnie statystycznie więcej chorych w grupie stosującej leczenie na żądanie nie było zatrudnionych, a w badaniu *Steen Carlsson 2003* istotnie statystycznie więcej chorych w grupie leczenia na żądanie przebywało na zwolnieniu lekarskim lub wcześniejszej emeryturze. W opisie wyników do tego badania wskazano również, że średnia roczna liczba dni absencji w pracy w latach 1989 do 1999 była znamienne wyższa u chorych leczonych na żądanie zarówno dla pojedynczych lat (p-wartość  $<0,01$ ) jak również dla całego okresu ocenianego łącznie (p-wartość  $<0,05$ ). Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 77.**  
**Ocena statusu zatrudnienia na podstawie badań Noone 2013, Szucs 1998, Steen Carlsson 2003**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Noone 2013, obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Zatrudnienie: praca w pełnym wymiarze	Czas trwania terapii <sup>^^</sup>	8 (53,3)	15	14 (53,8)	26	0,98 (0,27; 3,50)	-0,01 (-0,32; 0,31)	n/d	NIE
		Zatrudnienie: student w pełnym wymiarze		4 (26,7)	15	7 (26,9)	26	0,99 (0,23; 4,15)	-0,00 (-0,28; 0,28)	n/d	NIE
		Zatrudnienie: inne		2 (13,3)	15	2 (7,7)	26	1,85 (0,23; 14,67)	0,06 (-0,14; 0,26)	n/d	NIE
		Zatrudnienie: wczesna emerytura		1 (6,7)	15	3 (11,5)	26	0,55 (0,05; 5,79)	-0,05 (-0,22; 0,13)	n/d	NIE
Szucs 1998, obserw.	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa*	Zatrudnienie: niezatrudniony	6 miesięcy	5 (3,4)	145	56 (14,0)	399	0,22 (0,09; 0,56)	-0,11 (-0,15; -0,06)	10 (7; 17)	TAK
		Zatrudnienie: pracownik umysłowy		54 (36,9)	145	129 (32,4)	399	1,24 (0,84; 1,85)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
		Zatrudnienie: pracownik fizyczny		16 (11,1)	145	37 (9,3)	399	1,21 (0,65; 2,26)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Zatrudnienie: sprzedawca		6 (4,2)	145	22 (5,6)	399	0,74 (0,29; 1,86)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		Zatrudnienie: samozatrudniony		13 (8,7)	145	27 (6,9)	399	1,36 (0,68; 2,71)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Zatrudnienie: student:		30 (20,4)	145	78 (19,6)	399	1,07 (0,67; 1,72)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
		Zatrudnienie: emeryt/rencista		22 (15,3)	145	54 (13,6)	399	1,14 (0,67; 1,95)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
Steen Carlsson	Chorzy w wieku co najmniej 19 lat,	Osoby pracujące	W dniu 31.12.1999	36 (70,6)**	51	34 (56,7)****	60	1,84 (0,83; 4,04)	0,14 (-0,04; 0,32)	n/d	NIE

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
2003, obserw.	ciężka, HB 14,7%*, profilaktyka rutynowa	Studenci	roku (okres obserwacji 11 lat) <sup>^^^</sup>	8 (15,7)	51	4 (67)	60	2,60 (0,74; 9,22)	0,09 (-0,03; 0,21)	n/d	NIE
		Osoby bezrobotne		2 (3,9)	51	2 (3,3)	60	1,18 (0,16; 8,72)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
		Osoby przebywające całkowicie na zwolnieniu lekarskim <sup>^</sup> lub na wcześniejszej emeryturze		5 (9,8)	51	20 (33,3)	60	0,22 (0,07; 0,63)	-0,24 (-0,38; -0,09)	5 (3; 12)	TAK

\*część chorych nie stosowała profilaktyki rutynowej a jedynie profilaktykę przerywaną nie wskazano jednak jaki stanowili oni odsetek

\*\* w tym dwóch chorych będących częściowo na wcześniejszej emeryturze lub zwolnieniu lekarskim;

\*\*\* w tym pięciu chorych będących częściowo na wcześniejszej emeryturze lub zwolnieniu lekarskim;

<sup>^</sup> dotyczy osób przebywających na zwolnieniu lekarskim co najmniej przez 2 miesiące;

<sup>^^</sup> w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach

<sup>^^^</sup> w badaniu zbierano dane z historii choroby do roku 1989, a następnie szczegółowe dane dla 11-letniego okresu obserwacji w latach 1989-1999

#dane dla całej populacji obejmującej również chorych przed 19 rokiem życia

Źródło: opracowanie własne

---

W odniesieniu do liczby dni absencji w szkole lub w pracy ocenianej na podstawie wyników badań *Noone 2013* i *Schramm 2002* nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej

**Tabela 78.**  
**Liczba dni absencji w pracy/szkole na podstawie badań Noone 2013 i Schramm 2002**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Noone 2013, obserw.	Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), ciężka, HB 8,5%, profilaktyka rutynowa	Liczba dni absencji w pracy/szkole z powodu zaburzeń krzepnięcia: 0	12 m-cy przed wypełnieniem kwestionariusza*	6 (40,0)	15	8 (30,8)	26	1,50 (0,40; 5,65)	0,09 (-0,21; 0,40)	NIE
		Liczba dni absencji w pracy/szkole z powodu zaburzeń krzepnięcia: 1 do 7		8 (53,3)	15	9 (34,6)	26	2,16 (0,59; 7,90)	0,19 (-0,12; 0,50)	NIE
		Liczba dni absencji w pracy/szkole z powodu zaburzeń krzepnięcia: 8-14		0 (0,0)	15	1 (3,8)	26	0,21 (0,00; 12,09)	-0,04 (-0,16; 0,08)	NIE
		Liczba dni absencji w pracy/szkole z powodu zaburzeń krzepnięcia: 15-30		0 (0,0)	15	1 (3,8)	26	0,21 (0,00; 12,09)	-0,04 (-0,16; 0,08)	NIE
		Liczba dni absencji w pracy/szkole z powodu zaburzeń krzepnięcia: więcej niż 30		1 (6,7)	15	6 (23,1)	26	0,24 (0,03; 2,20)	-0,16 (-0,37; 0,04)	NIE
Schramm 2002, obserw.	Mieszana, średnia wieku 34,8 lat (zakres 11- 83 lat), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa	Absencja w pracy	6 miesięcy	74 (22,1)	335	172 (25,7)	670	0,82 (0,60; 1,12)	-0,04 (-0,09; 0,02)	NIE

\*w badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach  
 Źródło: opracowanie własne

---

Dla oceny liczby dni absencji w pracy wyrażonej jako zmienna ciągła, w badaniu *Noone 2011* wykazano, że roczna liczba dni absencji w pracy była istotnie statystycznie niższa u chorych stosujących profilaktykę.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 79.**  
**Liczba dni absencji w pracy lub szkole na podstawie badań Noone 2011, Szucs 1998, Schramm 2002**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Noone 2011, obserw.	Dorośli, 20-35 lat (średnia 27,5 lat), ciężka hemofilia	Roczna liczba dni absencji w pracy*	Czas trwania terapii*	0,9**	b/d	19,2	b/d	b/d	TAK p≤0,05
Szucs 1998, obserw.	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa***	Liczba dnia absencji w pracy/szkole	6 miesięcy	4,0	145	3,5	399	0,5 (b/d)	b/d
Schramm 2002, obserw.	Mieszana, średnia wieku 34,8 lat (zakres 11- 83 lat), ciężka 83,6%, HB, 16,5%, profilaktyka rutynowa	Liczba dnia absencji w pracy	6 miesięcy	4,4 (18)	335	4,2 (16,7)	670	0,20 (-2,11; 2,51)	NIE
Szucs 1998, obserw.	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa***	Liczba dnia absencji w pracy opiekuna dziecka	6 miesięcy	0	145	0,1	399	-0,1 (b/d)	b/d

\*nie podano przyczyny jednak najprawdopodobniej oceniano liczbę dni absencji z powodu zaburzeń krzepnięcia;

\*\*niespójność z tekstem badania gdzie wskazano że liczba ta wynosiła 0,7

\*\*\* część chorych nie stosowała profilaktyki rutynowej a jedynie profilaktykę przerywaną nie wskazani jednak jaki stanowili oni odsetek

Źródło: opracowanie własne

---

W badaniu *Szucs 1998* oceniano również częstość stosowania leczenia wspomagającego. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

---



**Tabela 80.**  
**Częstość stosowania leczenia wspomagającego i przeciwbólowego na podstawie badania Szucs 1998**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Szucs 1998, obserw.	Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka 82,9%, HB 17,1%, profilaktyka rutynowa**	Stosowanie leczenia wspomagającego*	6 miesięcy	78 (53,8)	145	240 (60,2)	399	0,77 (0,53; 1,13)	-0,06 (-0,16; 0,03)	NIE
		Stosowanie leków przeciwbólowych		41 (28,3)	145	127 (31,8)	399	0,84 (0,56; 1,28)	-0,04 (-0,12; 0,05)	NIE

\*głównie leki przeciwbólowe, steroidy, azydotymidyna, didanozyna, interferony

\*\* część chorych stosowała nie profilaktyki rutynowej a jedynie profilaktykę przerywaną nie wskazano jednak jaki stanowili oni odsetek

Źródło: opracowanie własne

### **7.16.3. Profilaktyka vs zaprzestanie stosowania profilaktyki u chorych na hemofilię A i B**

Porównanie profilaktyki względem zaprzestania stosowania profilaktyki zostało wykonane w oparciu o wyniki badań *Van Dijk 2005* oraz *Fischer 2001b*.

Należy mieć na uwadze, że w obu badaniach w grupie, która przerwała leczenie mogli wrócić do stosowania profilaktyki w dowolnym momencie. W związku z powyższym liczba krwawień w grupie, która przerwała terapię może być zaniżona. Autorzy badania van Dijk 2005 przypuszczali jednak, że chorzy doświadczający znacznej liczby krwawień po przerwaniu profilaktyki, szybko powróci do profilaktyki, natomiast chorzy z nielicznymi krwawieniami będą kontynuować stosowanie leczenia na żądanie. W obu badaniach zwrócono uwagę na fakt, iż okres obserwacji w badaniu jest wystarczający aby w miarodajny sposób ocenić częstość występowania krwawień ponieważ ryzyko krwawień wzrasta szybko po zaprzestaniu profilaktyki. Problematiczna jest natomiast ocena punktów końcowych takich jak ocena kliniczna czy wynik w skali Pettersson, ponieważ okres obserwacji od przerwania terapii jest zbyt krótki aby móc je w miarodajny sposób ocenić.

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

#### **7.16.3.1. Roczna częstość występowania krwawień**

Na podstawie danych z badania *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. Z kolei w badaniu *Fischer 2001b* nie wykazano różnic w częstości występowania krwawień pomiędzy chorymi stosującymi profilaktykę a tymi u których profilaktyka była czasowo lub całkowicie przerwana.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 81.**  
**Roczna częstość występowania krwawień na podstawie badań Van Dijk 2005, Fischer 2001b**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX (przerwanie PROF)		Różnica median (95% CI)	IS
				Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Van Dijk 2005, obserw.	Dorośli, mediana wieku 26,2-26,5 lat, ciężka, HB b/d o liczebności, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do stawów	Ostatnie 3 lata przed oceną	1,8 (0,0; 3,0)	52	3,2 (0,9; 6,0)	28	-1,4 (b/d)	TAK p=0,04
Fischer 2001b, obserw.	Dorośli, mediana wieku 23,4 lat, ciężka, HB b/d o liczebności, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do stawów – czasowe lub całkowite przerwanie PROF	Ostatni rok przed oceną	2,3 (0; 3,8)	15	2,8 (0,7; 5,3)	34	-0,5 (b/d)	NIE p=0,26
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów - całkowite przerwanie PROF		2,3 (0; 3,8)	15	3,7 (2,0; 9,0)	11	-1,4 (b/d)	b/d
Van Dijk 2005, obserw.	Dorośli, mediana wieku 26,2-26,5 lat, ciężka, HB b/d o liczebności, profilaktyka rutynowa	Roczna częstość występowania krwawień do stawów – populacja duńska	Mediana okresu obserwacji 19 lat, mediana czasu od ostatniego przerwania terapii 3,6 lat	0,0 (0,0; 0,5)	12	3,0 (0,5; 11,0)	10	-3,0 (b/d)	TAK p<0,01
		Roczna częstość występowania krwawień do stawów – populacja holenderska		1,9 (0,7; 4,2)	40	4,9 (2,4; 8,6)	18	-3,0 (b/d)	b/d

Źródło: opracowanie własne

---

### 7.16.3.2. Ocena ortopedyczna

W odniesieniu do oceny wyniku klinicznego jak również oceny wyniku w skali Pettersson w badaniu *Van Dijk 2005* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 82.**  
**Ocena kliniczna i wynik w skali Pettersson na podstawie badań Van Dijk 2005, Fischer 2001b**

Badanie/ Metodyka	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	PROF FVIII/FIX		OD FVIII/FIX (przerwanie PROF)		Różnica median (95% CI)	IS
				Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Van Dijk 2005, obserw.	Dorośli, mediana wieku 26,2-26,5 lat, ciężka, HB b/d o liczebności, profilaktyka rutynowa	Wynik kliniczny	Mediana okresu obserwacji 19 lat, mediana czasu od ostatniego przerwania terapii 3,6 lat	3,0 (1,0; 6,0)	52	4,0 (0,8; 6,3)	28	-1,0 (b/d)	NIE p=0,72
		Wyniki w skali Pettersson podczas ostatniej oceny		13,0 (5,0; 23,0)	b/d*	13,0 (0,8; 23,5)	b/d*	0,0 (b/d)	NIE p=0,84
Fischer 2001b, obserw.	Dorośli, mediana wieku 23,4 lat, ciężka, HB b/d o liczebności, profilaktyka rutynowa	Wyniki w skali Pettersson podczas ostatniej oceny – czasowe lub całkowite przerwanie PROF	Mediana okresu obserwacji 17 lat, mediana czasu od ostatniego przerwania terapii 4,6 lat	4,0 (2; 15)	15	8,0 (3; 14)	34	-4,0 (b/d)**	NIE p=0,63
		Wyniki w skali Pettersson podczas ostatniej oceny - całkowite przerwanie PROF	Mediana okresu obserwacji 17 lat, mediana czasu od ostatniego przerwania terapii 3,2 lat	4,0 (2; 15)	15	8,0 (1; 20)	11	-4,0 (b/d)	b/d

\*wynik oceniano tylko w populacji holenderskiej

\*\*względny wzrost ryzyka (ang. *relative increase*) wynosił 1,15 (95% CI: 0,66; 2,00)

\*\*\*im niższy wynik tym lepsza ocena ortopedyczna stawów

Źródło: opracowanie własne

## 7.17. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych

Do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa dla nonakog alfa (rFIX) wykorzystano dane z Charakterystyk Produktu Leczniczego dwóch organizacji: EMA i FDA. Podstawę oceny stanowiła charakterystyka EMA, natomiast druga posłużyła jako jej uzupełnienie.

Najczęściej występujące działania niepożądane to: ból głowy, zawroty głowy, nudności, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry.

Najbardziej ciężkie działania niepożądane obejmują: anafilaksję, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył oraz przeciwciała neutralizujące [55].

W ramach niekontrolowanych, otwartych badań klinicznych produktu BeneFIX®, które przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych chorych, zgłoszono 113 działań niepożądanych u 25 z 65 chorych (38,5%) [55].

Poniżej zamieszczono tabelę przedstawiającą wykaz działań niepożądanych odnotowanych na podstawie badań klinicznych i danych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania pogrupowano w następujące kategorie: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane występujące podczas stosowania rFIX.

**Tabela 83.**  
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych rFIX (uprzednio leczeni)

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Przeciwciała neutralizujące (hamowanie czynnika IX)	Niezbyt często
	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 pleczenia, dreszcze, parestezje, uczucie mrowienia, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, suchy kaszel i (lub) kichanie, nieostre widzenie, skurcz krtani, świszczący oddech;	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Drżenie Senność	Rzadko
	Nudności Wymioty	Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie żył Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie pieczenia i klucia w miejscu podania infuzji) Dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego	Niezbyt często
	Gorączka	Rzadko

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®* [55]

Ponadto, odnotowano dane dotyczące 22 zdarzeń niepożądanych (o pewnym, prawdopodobnym, przypuszczalnym lub nieznanym związku z leczeniem BeneFIX®), które wystąpiły u 63 uprzednio nieleczonych chorych.

Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 84.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rFIX (uprzednio nieleczonych)**

	Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń o pewnym, prawdopodobnym, przypuszczalnym lub nieznanym związku z leczeniem	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)
Ogółem	Ogółem	22 <sup>^</sup>	63
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Serokonwersja HAV <sup>^^</sup>	1	1 (1,6) <sup>**</sup>
	Serokonwersja Parwowirusa 19	1	1 (1,6) <sup>***</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Wystąpienie inhibitora cz. IX	2	2 (3,2) <sup>*</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (niewydolność oddechowa)	2	2 (3,2)
	Astma	1	1 (1,6)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	5	1 (1,6)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	3	3 (4,8)
	Wysypka (wysypka na ciele)	1	1 (1,6)
	Nadwrażliwość na światło	1	1 (1,6)



	Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń o pewnym, prawdopodobnym, przypuszczalnym lub nieznanym związku z leczeniem	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze	1	1 (1,6)
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1	1 (1,6)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększenie wartości fosfatazy zasadowej	1	1 (1,6)
	Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	1	1 (1,6)
	Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	1	1 (1,6)

^więcej niż jedno zdarzenie może być związane z jedną infuzją;

^^ ang. *hepatitis A virus* – wirus zapalenia wątroby typu A

\*obu chorych wytworzyło wysokie miano inhibitora podczas leczenia BeneFIX®;

\*\*związek serokonwersji HAV z podaniem produktu jest nieznanym, serokonwersję stwierdzono przy dwóch okazjach u jednego chorego, jednak była ona negatywna podczas ostatniej wizyty, u chorego nie przedstawiono wyników laboratoryjnych lub objawów klinicznych związanych z aktywnym zakażeniem;

\*\*\*związek serokonwersji pawrowirusa 19 z podaniem produktu jest nieznanym, uznano za mało prawdopodobne, że serokonwersja miała związek z BeneFIX® z powodu częstości występowania infekcji pozaszpitalnych oraz zabezpieczeń produkcyjnych leku;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®* [59]

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis wybranych działań niepożądanych.

#### Reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u chorych otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również produkt BeneFIX®. Opisywano przypadki przejścia reakcji nadwrażliwości/reakcji alergicznych w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX [55].

Etiologia reakcji alergicznych na produkt BeneFIX® pozostaje niewyjaśniona. Opisane reakcje mogą mieć przebieg zagrażający życiu, dlatego w razie wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie leku. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia, które będą zależały od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych [55].

W przypadku wystąpienia gwałtownej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać infuzję oraz podać odpowiednie środki zaradcze i leczenie wspomagające [59].



Ponadto, ze względu na przebieg procesu technologicznego, produkt zawiera śladowe ilości białek pochodzących z komórek chomika, mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości [55].

U dzieci reakcje alergiczne mogą występować częściej niż u osób dorosłych [55].

#### Wytwarzanie inhibitora

U chorych na hemofilię B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających cz. IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 chorych (łącznie z 9 chorymi uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących rFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami osoczopochodnymi, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego chorego możliwa była kontynuacja leczenia rFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej [55].

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u chorych, u których stwierdzono występowanie inhibitorów cz. IX i występowanie reakcji alergicznych w przeszłości [55].

Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni [55].

#### Incydenty zakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej 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 lek podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania [55].

#### Zawał nerki

W badaniu klinicznym po 12 dniach od podania dawki leku BeneFIX® z powodu epizodu krwawienia stwierdzono zawał nerki u chorego z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. Nie ustalono związku pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem produktu. W przypadku tego chorego kontynuowano podawanie leku [55].

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

Od czasu wprowadzenia produktu BeneFIX® do obrotu zgłaszano przypadki niewłaściwej odpowiedzi na leczenie oraz niewłaściwej wartości odzysku cz. IX [55].

Generalnie, w przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą być związane ze sposobem podawania leku BeneFIX®, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew [55].

## **7.18. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie raportu PSUR**

[Redacted content]

---

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

---















## 8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ 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 Dijk 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 różnic pomiędzy grupami.

## 9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki krwawień przy zastosowaniu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX u chorych do 26 roku życia chorych na hemofilię B. W populacji dzieci porównywano zastosowanie rFIX względem pdFIX a analiza została wykonana w oparciu o wyniki badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną). Z kolei w populacji dorosłych porównywano rFIX względem leczenia na żądanie, w oparciu o wyniki jednego badania randomizowanego i jednego obserwacyjnego. Dodatkowo dla tego porównania analiza została uzupełniona o wyniki badań dotyczących populacji chorych na hemofilię A lub B.

### Porównanie rFIX względem pdFIX u chorych na hemofilię B

Nie było możliwe wykonanie wiarygodnego porównania wyników dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX względem osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX u dzieci, ponieważ odnalezione publikacje cechują się znacznym zróżnicowaniem pod względem metodologicznym, okresów obserwacji oraz populacji w nich uczestniczącej. W analizie klinicznej zamieszczono zestawienie odnalezionych wyników jednak ma ono charakter wyłącznie poglądowy, mający na celu wykazanie ogólnego efektu działania każdego z leków jednak wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy rFIX i pdFIX nie wydaje się być uzasadnione. Większość wyników dotyczy skuteczności i bezpieczeństwa produktu BeneFIX®, na ich podstawie można wnioskować, że lek ten skutecznie redukuje częstość występowania krwawień a ogólna ocena jego skuteczności i satysfakcji z leczenia przez lekarza lub pacjenta jest wysoka. Ponadto profil bezpieczeństwa jest akceptowalny (stosunkowo niska częstość występowania działań niepożądanych, znikomy odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienia inhibitora). Uwzględnione badania dotyczą zarówno chorych wcześniej leczonych jak również nieleczonych oraz opisują wyniki dotyczące zastosowania FIX jako profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej, co wskazuje, że możliwe jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku dla całej populacji docelowej.

### Porównanie profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki rFIX względem leczenia na żądanie zostało wykonane w oparciu o wyniki jednego badania randomizowanego oraz jednego badania obserwacyjnego. W ramach badania randomizowanego wykazano istotną

statystycznie przewagę profilaktyki w odniesieniu do rocznej częstości występowania krwawień ogółem, krwawień do stawów jak również krwawień spowodowanych urazem i krwawień spontanicznych.

Analiza częstości występowania ciężkich działań niepożądanych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Również w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych ocenianych w badaniu nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

Wyniki uzupełniono o dane z badania obserwacyjnego, w badaniu tym większość chorych stosowała rFIX. Roczna częstość krwawień ogółem była niższa u chorych stosujących profilaktykę jednak nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Liczba zajętych stawów była porównywalna u chorych stosujących leczenie profilaktykę i leczenie na żądanie.

#### **Porównanie profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię A/B**

Ze względu na ograniczone informacje dla porównania profilaktyki względem leczenia na żądanie u chorych na hemofilię B jako uzupełnienie danych do analizy klinicznej przedstawiono również wyniki dla populacji, obejmującej chorych na hemofilię A lub B. Większość uczestników badań stanowili chorzy na hemofilię A. W badaniach tych porównywano profilaktykę względem leczenia na żądanie dla okresów obserwacji wynoszących od 6 miesięcy do około 20 lat. Analizowano liczne istotne klinicznie punkty końcowe takie jak jakość życia, częstość wykonywania zabiegów ortopedycznych, hospitalizacji. Wyniki analizowano w podziale na 3 kategorie. Porównywano wyniki dla chorych którzy zmienili terapię z leczenia na żądanie na profilaktykę względem tych stosujących leczenie na żądanie, chorych stosujących długookresowo profilaktykę względem stosujących długookresowo leczenie na żądanie oraz chorych stosujących profilaktykę względem tych, którzy zaprzestali jej stosowania.

#### Zmiana terapii z leczenia na żądanie na profilaktykę vs leczenie na żądanie

W badaniach wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki w odniesieniu do oceny jakości życia w skali VAS oraz dla większości domen w skali EQ-5D. Podobnie w roczna częstość występowania krwawień była znamienne niższa w grupie stosującej profilaktykę. W odniesieniu do częstości występowania krwawień do stawów wyniki pomiędzy badaniami nie były spójne, w jednym wykazano brak różnic, natomiast w

drugim istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki. Dla częstości występowania krwawień do mięśni wykazano, iż u chorych stosujących profilaktykę znamienne statystycznie częściej krwawienia do mięśni nie występują wcale. W ramach ortopedycznej oceny stawów jak również odsetka chorych, u których wykonywane były operacje stawów nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Częstość hospitalizacji, jak również wizyt w centrum leczenia hemofilii i wizyt u ortopedy była istotnie statystycznie niższa u chorych stosujących profilaktykę. Częstość korzystania ze sprzętu ortopedycznego była porównywalna pomiędzy grupami. Podobnie w przypadku punktów końcowych określających codzienną aktywność chorych uzyskiwane wyniki były zbliżone. Należy jednak zaznaczyć, że w jednym z badań wykazano, że liczba dni utraconych w szkole lub pracy w ciągu roku była znamienne statystycznie wyższa u chorych stosujących leczenie na żądanie.

#### Profilaktyka ciągła vs leczenie na żądanie

W ramach analizy jakości życia oceniano użyteczności określone za pomocą skali EQ-5D, dla których wykazano istotną statystycznie przewagę profilaktyki. Dodatkowo w dwóch badaniach analizowano jakość życia za pomocą kwestionariusza SF-36. Dla większości analizowanych domen kwestionariusza wykazano znamienne przewagę profilaktyki, dla pozostałych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Częstość krwawień ogółem była istotnie statystycznie niższa u chorych stosujących profilaktykę. Podobnie dla częstości występowania krwawień do stawów w przypadku większości analizowanych parametrów wykazywano przewagę profilaktyki. Istotnym jest, że u chorych stosujących leczenie na żądanie znamienne statystycznie częściej krwawienia do stawów/mięśni wymagały podawania leków przeciwbólowych. W ramach oceny ortopedycznej dla większości analizowanych punktów końcowych wykazano znamienne przewagę profilaktyki. W odniesieniu do częstości wykonywania zabiegów i operacji dane z badań nie były w pełni spójne i wskazywały na przewagę profilaktyki lub brak różnic pomiędzy grupami. Na podstawie dostępnych odnośnie średniej liczby wizyt u lekarza rodzinnego, liczby wizyt w centrum leczenia hemofilii, czasu trwania hospitalizacji oraz liczby dni na oddziale intensywnej opieki medycznej można wnioskować porównywanych wskaźnikach częstości ich występowania pomiędzy grupami stosującymi profilaktykę i leczenie na żądanie. Analiza danych dotyczących codziennych aktywności chorych wskazuje, że wyniki uzyskiwane w grupach są porównywalne a dla części punktów końcowych lepsze w grupie profilaktyki. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że roczna liczba dni absencji w pracy była znacząco niższa u chorych stosujących profilaktykę.

### Profilaktyka vs zaprzestanie stosowania profilaktyki

Dane odnośnie częstości występowania krwawień w jednym z badań wskazują, że roczna częstość występowania krwawień do stawów była istotnie statystycznie niższa u chorych stosujących profilaktykę względem chorych, którzy zaprzestali jej stosowania. Natomiast w drugim badaniu nie wykazano różnic w częstości występowania krwawień pomiędzy chorymi stosującymi profilaktykę a tymi, u których profilaktyka była czasowo lub całkowicie przerwana. Dane odnośnie oceny ortopedycznej nie wykazały znamienych różnic pomiędzy grupami.

### **Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego BeneFIX®* wykazano, że działaniami niepożądanymi najczęściej występującymi podczas stosowania rFIX były ból głowy, zawroty głowy, nudności, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry. Z kolei do najcięższych działań niepożądanych należą: anafilaksja, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył oraz występowanie przeciwciał neutralizujących.

[Redacted text block]

### **Wnioski**

Na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować, że rekombinowany czynnik krzepnięcia IX skutecznie zapobiega występowaniu krwawień zarówno u dzieci jak również u dorosłych do 26 roku życia chorych na hemofilię B. W analizowanych badaniach częstość występowania krwawień u chorych stosujących rFIX była stosunkowo niska, a skuteczność i satysfakcja z terapii zostały wysoko ocenione przez chorych i lekarzy. Ponadto należy podkreślić, że profil bezpieczeństwa rFIX wydaje się być korzystny, co ma szczególne znaczenie w przypadku, chorych u których tak jak w przypadku profilaktyki niezbędne jest długookresowe stosowanie określonej interwencji.



## 10. Dyskusja

Wyniki niniejszej analizy wskazują że rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest skuteczny w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B, a jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Jakość danych uwzględnionych w analizie oceniono według zaleceń GRADE, ze względu na fakt, iż analiza w głównej mierze została wykonana w oparciu o wyniki badań jednoramiennych oraz nierandomizowanych z grupą kontrolną, jakość danych została oceniona jako niska lub bardzo niska. Jedynie w przypadku porównania rFIX względem leczenia na żądanie, jakość badania *Valentino 2014* została oceniona wysoka. Wagę krytyczną przyznano punktom końcowym dotyczącym jakości życia, częstości występowania krwawień, oceny ortopedycznej stawów, częstości wykonywania operacji i zabiegów jak również częstości hospitalizacji, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o skuteczności ocenianej interwencji. Wagę pozostałych uwzględnionych w analizie punktów końcowych oceniono jako wysoką.

Wiarygodność wewnętrzną analizy ocenioną na podstawie jakości badań należy ocenić jako średnią. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących rFIX względem pdFIX, a zestawienie badań jednoramiennych ze względu na dużą heterogeniczność badań pod względem metodyki i populacji uwzględnionych publikacji posiada liczne ograniczenia. Z kolei dla porównania rFIX względem leczenia na żądanie, dostępne wyniki badania randomizowanego dotyczą stosunkowo, krótkiego okresu obserwacji.

Wiarygodność zewnętrzną analizy również oceniono jako średnią. Uwzględniono zarówno badania eksperymentalne jak również obserwacyjne w większym stopniu oddające warunki praktyki klinicznej. W badaniach uczestniczyła jednak populacja zróżnicowana pod względem wyjściowych charakterystyk, przez co utrudnione jest precyzyjne odniesienie wyników na populację docelową określoną w programie lekowym. Należy mieć jednak na uwadze, że jest to związane z faktem, iż częstość występowania hemofilii B w porównaniu z hemofilią A jest niższa i przeprowadzenie badań na populacjach o określonych cechach klinicznych i jednocześnie wystarczająco dużych do wiarygodnego określenia istotności statystycznych odnotowanych różnic jest utrudnione. Dodatkowo mając na uwadze, że standardem klinicznym w zapobieganiu krwawieniom jest stosowanie profilaktyki, wykonywanie badań eksperymentalnych dotyczących porównania względem leczenia na żądanie jest wątpliwe pod względem etycznym. Podkreślenia wymaga fakt, że w analizie

uwzględniono zarówno dane dla populacji chorych wcześniej leczonych jak również wcześniej nieleczonych, dla profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej, co opisuje całą populację kwalifikowaną do programu lekowego. Ponadto pomimo, iż w części badań, nie można z całą pewnością stwierdzić, że wszyscy chorzy stosowali rutynową profilaktykę, należy uznać to za podejście konserwatywne, ponieważ wyniki dla takiej grupy powinny być gorsze niż w sytuacji, gdyby wszyscy chorzy stosowali profilaktykę rutynową.

Pomimo przedstawionych ograniczeń, należy mieć na uwadze, że wyniki uwzględnione w niniejszej analizie jednoznacznie wskazują na pozytywny efekt kliniczny uzyskiwany podczas terapii oraz satysfakcję chorych z leczenia. Podkreślenia wymaga też fakt, że zgodnie z zapisami wytycznych MASAC z 2013 roku w leczeniu hemofilii B produktem leczniczym stosowanym z wyboru powinien być rekombinowany czynnik krzepnięcia, ze względu na fakt, że w przypadku jego stosowania ryzyko wirusowego zakażenia ludzkiego układu krwionośnego jest niższe niż w przypadku stosowania czynników osoczopochodnych. Należy mieć na uwadze, że u chorych na hemofilię B, zapobieganie występowaniu krwawień, w szczególności tych do stawów ma szczególne znaczenie, ze względu na ryzyko występowania w długim okresie czasu artropatii, skutkujących koniecznością wykonywania operacji ortopedycznych a z czasem prowadzących do niepełnosprawności. Jak wynika z badania przeprowadzonego w Polsce u chorych na ciężką hemofilię, znaczny odsetek chorych po 20 roku życia dotknięty jest artropatią hemofilową, a dodatkowo stopień zaawansowania artropatii u tych chorych jest większy niż u ich rówieśników we Francji czy Hiszpanii. W opinii autorów jedynym sposobem zmiany istniejącego stanu rzeczy jest stosowanie profilaktyki pierwotnej a nie intensyfikacja terapii opartej na leczeniu na żądanie [262].

Większość uwzględnionych w analizie punktów końcowych można uznać za istotne klinicznie. Szczególne znaczenie kliniczne mają punkty końcowe dotyczące częstości występowania krwawień (zwłaszcza tych do stawów), oceny funkcjonowania stawów, jak również częstości wykonywania zabiegów ortopedycznych, ponieważ komplikacje związane z nawracającymi krwawieniami obejmujące poważne artropatie, przykurcze, czy guzy rzekome w obrębie mięśni, mogą przyczynić się do przewlekłego bólu, niepełnosprawności, znaczącego ograniczenia mobilność chorego i przez to bezpośrednio wpływać na pogorszenie jakości życia chorych.

W trakcie przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono dwa przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy. W jednym z nich analizowano



---

wyłącznie profil bezpieczeństwa czynników krzepnięcia i wykazano, że rFIX, ma korzystny profil bezpieczeństwa. W drugim przedstawiono ogólne wnioski dotyczące porównania rekombinowanych i osoczopochodnych czynników krzepnięcia jak również profilaktyki względem leczenia na żądanie. W opinii autorów dane z badań klinicznych są niewystarczające, aby precyzyjnie określić różnice pomiędzy różnymi schematami dawkowania czynników krzepnięcia. Natomiast 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. Należy mieć jednak na uwadze, że przeszukiwanie baz w tym przeglądzie zakończono w 2010 roku, w związku z czym nie obejmuje on wszystkich najbardziej aktualnych danych z badań dla hemofilii B.

---

## 11. Załączniki

### 11.1. Opis programu lekowego leczenia hemofilii

Tabela 87.

Opis programu lekowego: ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powiklanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</b></p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX.</p> <p><b>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowodiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</b></p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej</p>	<p><b>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</b></p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci 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 dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p>2) czynnik IX:</p> <p>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.</p> <p><b>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</b></p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25- 40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu;</p> <p>2) czynnik IX:</p>	<p><b>1. W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:</b></p> <p><b>1) badania przesiewowe:</b></p> <p>a) czas krwawienia (metodą Copley'a),</p> <p>b) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),</p> <p>c) czas protrombinowy (PT),</p> <p>d) czas trombinowy (TT);</p> <p><b>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;</b></p> <p><b>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;</b></p> <p><b>4) antygen czynnika von Willebranda (vWFag);</b></p> <p><b>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);</b></p> <p><b>6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR);</b></p> <p><b>7) morfologia krwi.</b></p>

<p>profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p><b>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</b></p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczo pochodne (ludzkie);</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.</p> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</b></p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX.</p> <p><b>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.</b></p> <p><b>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią 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></p> <p>Finansowanie realizacji wywoływania 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</p>	<p>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 razy w tygodniu.</p> <p><b>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</b></p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8 godzin;</p> <p>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 12 godzin;</p> <p>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.;</p> <p>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 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 dzieci z hemofilią A i B.</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 dzieci z hemofilią A i B.</p> <p>Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Ocena skuteczności leczenia</b></p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <p>1) RTG stawów - nie częściej niż raz w roku;</p> <p>2) USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku;</p> <p>3) NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</p> <p><b>2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</b></p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <p>1) aminotransferaza alaninowa (AIAT) co najmniej raz w roku;</p> <p>2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;</p> <p>3) obecność przeciwciał anti-HBs;</p> <p>4) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV;</p> <p>5) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;</p> <p>6) przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;</p> <p>7) USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;</p>
---	--	--

<p>nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <p>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 dzieci z hemofilią A i B;</p> <p>2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>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).</p> <p><b>5. 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> <p>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;</p> <p>2) ukończenie 18 roku życia.</p> <p><b>6. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>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:</p> <p>1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);</p> <p>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:</p> <p>1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;</p> <p>2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;</p> <p>3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;</p> <p>4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.</p> <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>
---	--	--

Źródło: opracowanie własne na podstawie [27]

## 11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 88

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX®) w populacji docelowej

Tytuł	Numer Identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
In Vitro Evaluation Of Allergic Reactions In Hemophilia B Subjects Who Have Exhibited A Systemic Allergic Response After Exposure To BeneFIX (Nonacog Alfa; Recombinant Factor IX)*	NCT00244114	Zakończone (nieopublikowane)	Pfizer (wcześniej jako Wyeth)	Obserwacyjne (prospektywne)	Ocena bezpieczeństwa – sensytyzacja na nonacog alfa	Luty 2006	Grudzień 2009
Post Marketing Observational Study Of Reformulated BeneFIX*	NCT00835068	W toku, rekrutuje chorych	Pfizer	Obserwacyjne (kohortowe)	Ocena bezpieczeństwa nonacog alfa	Styczeń 2009	Styczeń 2014
Pharmacovigilance Evaluation Of BeneFIX*	NCT00714415	W toku, rekrutuje chorych	Pfizer	Obserwacyjne (kohortowe)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nonacog alfa	Luty 2008	Kwiecień 2015

\*nie wyszczególniono kryterium wieku dla populacji włączonej do badania;

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2014 r.

### 11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 89.  
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsc w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 5 i 6
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 7
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdziały 7.3.3, 7.9
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 7.11, 7.12, 7.13, 7.14, 7.15, 7.16
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 7.4.3, 7.5.3, 7.6.3



<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsców dokumentu, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 7.3.1, 7.4.1, 7.5.1, 7.6.1, 11.4, 11.5
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 7.3.3, 7.4.3, 7.5.3, 7.6.3
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 11.6
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 11.6
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 11.6
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 11.6
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 11.6
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 11.6
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 11.6
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 11.6
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 7.11, 7.12, 7.13, 7.14, 7.15, 7.16
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdziały 7.17, 7.18

Źródło: opracowanie własne

## 11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 90.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II i III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, pt**]
#1	"Haemophilia B" OR "Hemophilia B" OR "Factor IX Deficiency" OR "Factor IX Deficiencies" OR "F9 Deficiency" OR "Hemophilia B(M)" OR "Plasma Thromboplastin Component Deficiency" OR "Christmas Disease"	4099	108	3298
#2	"Factor IX" OR "Christmas factor" OR "Autoprothrombin II" OR "Plasma Thromboplastin Component" OR pdFIX OR F9 OR hfix OR RFIX OR nonacog OR "FACTOR 9" OR ptc	14374	372	15204
#3	study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "meta-analysis" OR metaanalysis OR "meta analysis" OR "systematic review" OR "clinical trial" OR blind* OR mask* OR "systematic overview"	10272833	n/d	9762724
#4	#1 AND #2 AND #3	1098	69*	1037

\*w tym Cochrane reviews – 9, other reviews - 1, CENTRAL - 54, HTA - 1, economic evaluations - 3, Cochrane Groups - 1;

\*\*ab - abstrakt, ti - tytuł, ot - tytuł oryginalny, kw - słowa kluczowe, pt - typ publikacji (deskryptor pt zastosowano tylko dla zapytania #3)

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 25.03.2014 r.

Tabela 91.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dodatkowo dla #6 dodatkowo pt**
#1	Haemophilia OR Hemophilia OR "Factor IX Deficiency" OR "Factor IX Deficiencies" OR "F9 Deficiency" OR "Plasma Thromboplastin Component Deficiency" OR "Christmas Disease" OR "Factor VIII Deficiency" OR "Factor VIII Deficiencies"	23 340	653	21 546
#2	"on demand" OR "on-demand" OR "no prophylaxis" OR "episodic therapy" OR "episodic treatment" OR discontinuat* OR discontinue* OR "stop therapy" OR "stop prophylaxis" OR "stop	68 086	17 201	98 810



Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dodatkowo dla #6 dodatkowo pt**
	treatment"			
#3	study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*	10 350 174	n/d	9 871 953
#4	#1 AND #2 AND #3	369	97	849

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (48), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 49 (Cochrane Reviews 30, Other Reviews 2, Methods Studies 1, Technology Assessments 2, Economic Evaluations 14);

\*\*ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, kw-słowa kluczowe, pt-typ publikacji;

Data wyszukiwania: 27.03.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

## 11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 92.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	"Benefix"	0
	"factor IX"	8
	"factor 9"	0
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp</a>	"Benefix"	9
	"factor IX"	0
	"factor 9"	3
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	"Benefix"	15
	"factor IX"	80
	"factor 9"	19
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	(Benefix OR "factor IX" OR "factor 9") AND "hemophilia B"	115
	(Benefix OR "factor IX" OR "factor 9") AND "haemophilia B"	115
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	"Benefix"	1
	"czynnik IX"	3
	"czynnik 9"	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 25.03.2014 r.

## 11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 11.6.1. Badania dla rFIX u chorych na hemofilię B

Monahan 2010	
METODYKA	
<p><b>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, prospektywne, jednoramienne*</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;</p> <p><b>Skala NOS:</b></p> <p>Dobór próby ***</p> <p>Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: **</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> 2 chorych (8,0%) nie ukończyło badania: 1 chory (4,0%) z powodu naruszenia zasady protokołu, 1 chory (4,0%) wycofał zgodę z powodów osobistych;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;</p> <p><b>Sponsor:</b> Wyeth (obecnie Pfizer);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> od 6 do 12 miesięcy (mediana 31,3 tygodni, zakres 7,9 do 65,3 tygodni), chorzy stosujący profilaktykę: średnio 28,6 tygodni, zakres: 8,2 do 49,4 tygodni);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> analiza opisowa;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek poniżej 6 lat;</li> <li>⊗ hemofilia B o ciężkim nasileniu (aktywność cz. IX maks. 1%);</li> <li>⊗ brak inhibitora cz. IX obecnie i w przeszłości;</li> <li>⊗ zachowana prawidłowa funkcja nerek i wątroby;</li> <li>⊗ czas protrombinowy maks. 1,25 górnej granicy normy;</li> <li>⊗ liczba płytek krwi min. 100 000/<math>\mu\text{l}^{-1}</math>.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie spełnienie kryteriów włączenia.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (rFIX)
Liczba chorych	25
Odsetek dzieci (poniżej 18. r.ż.)	100,0
Mediana wieku (zakres) [lata]	2,0 (0,6; 4,0)
Kategoria wiekowa, n (%)	<2 lat 7 (28,0)
	2-6 lat 18 (72,0)
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej, n (%)	22* (88,0)
Ciężka postać hemofilii B, n (%)	25 (100,0)
Rasa, n (%)	Biała 18 (72,0)

<b>Monahan 2010</b>		
<b>Uprzednio stosowana terapia cz. IX, n (%)***</b>	<b>Inna</b>	7 (28,0)
	<b>0 dni</b>	1 (4,0)
	<b>&lt;20 dni</b>	6 (24,0)
	<b>≥20 dni</b>	18 (72,0)
<b>Centralny dostęp dożylny: tak, n (%)</b>		9 (36,0)
<b>Co najmniej 1 krwawienie do stawu w trakcie ostatnich 12 miesięcy, n (%)</b>		8 (32,0)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali rFIX podawany w nominalnych dawkach 250 lub 500 j.m. na fiolkę, w ramach leczenia „na żądanie” lub w ramach profilaktyki rutynowej, przerywanej lub okołooperacyjnej. 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). W przypadku leczenia w domu infuzje były podawane chorym przez opiekunów.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania krwawień;</li> <li>• ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry farmakokinetyczne.</li> </ul>		

\*w publikacji znajdują się również wyniki badania farmakokinetyki, jednakże nie zostały one uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ocena farmakokinetyki nie była celem tego opracowania, przez co nie spełnia ono kryteriów włączenia;

\*\*w tym 18 osób stosowało wyłącznie profilaktykę, a 4 chorych na początku badania otrzymywało leczenie „na żądanie”, a następnie zmieniło sposób leczenia na profilaktykę;

\*\*\*przedstawione jako liczba dni ekspozycji na cz. IX;

**Shapiro 2005**

**METODYKA**

**Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, prospektywne, jednoramienne**

**Przydział chorych do grupy:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*

**Skala NICE: 7/8**

**Opis utraty chorych z badania:** 27 osób (40,3%) nie ukończyło badania:

- ⊗ 4 osoby (6,0%) nie rozpoczęły leczenia
- ⊗ 23 osoby (34,3%) nie ukończyły badania:
  - ⊗ 12 (17,9%) osób wycofało zgodę, z czego: 10 (14,9%) z powodu nieregularnych krwawień, obciążenia związanego z wkluciem dożylnym, trudności związanych z podróżą do miejsca przeprowadzenia badania lub przeprowadzką chorego z dala od miejsca przeprowadzania badania; 2 (3,0%) osoby nie podały przyczyny wycofania zgody;
  - ⊗ 4 osoby (6,0%) naruszyły zasady protokołu lub nie stosowały się do zaleceń;
  - ⊗ 4 osoby (6,0%) z powodu decyzji sponsora lub badacza, związanej z nieregularnymi; krwawieniami i komercjalizacją BeneFIX®;
  - ⊗ 2 osoby (3,0%) z powodu rozwoju inhibitora czynnika IX;
  - ⊗ 1 osobę (1,5%) utracono podczas okresu obserwacji.

**Klasyfikacja AOTM:** niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** Wyeth Research

**Liczba ośrodków:** 41 (USA, Kanada, Europa)

**Okres obserwacji:** od 4 do 64 miesięcy (średnio 38,1±16,4 miesięcy), chorzy stosujący profilaktykę rutynowo przynajmniej 2 razy w tygodniu: 1-25 miesięcy (średnio 13,4±8,2), chorzy otrzymujący profilaktykę rutynowo raz w tygodniu: 4-28 miesięcy, średnio 17,6±7,4 miesiące);

**Analiza statystyczna:** analiza opisowa;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ 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;
- ⊗ zachowana prawidłowa funkcja wątroby (wyjątek: normalizacja hiperbilirubinemii u noworodków) i nerek (maksymalne stężenie kreatyniny w osoczu ≤ 1,25 górnej granicy normy).

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ wcześniejsza ekspozycja na krew lub produkty krwiopochodne lub obecność inhibitora 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.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (rFIX)
<b>Liczba chorych</b>	63
<b>Odsetek dzieci (poniżej 18. r.ż.)</b>	100,0
<b>Odsetek mężczyzn</b>	98,4
<b>Rasa biała, n (%)</b>	54 (85,7)
<b>Mediana wieku (zakres) [miesiące]</b>	9 (0; 168)

<b>Shapiro 2005</b>		
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej, n (%)	32 (50,8)*	
Postać hemofilii B** (% aktywności cz. IX), n (%)	O ciężkim nasileniu (<1%)	40 (64,5***)
	O umiarkowanym nasileniu (1-3%)	22 (35,5***)
Obecność hemofilii B w wywiadzie rodzinnym, n (%)	37 (58,7)	
Obecność inhibitora cz. IX w wywiadzie rodzinnym, n (%)	1 (1,6)	
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> 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, aby zapobiec krwotokom oraz krwawieniom związanym z zabiegiem chirurgicznym (możliwy był wlew ciągły, bolus lub łącznie). Dawka była dobierana zgodnie z wytycznymi, biorąc pod uwagę ciężkość oraz naturę krwotoków lub operacji oraz dostosowywana do masy ciała chorych i aktywności cz. IX, mierzonej podczas badania. 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).</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania krwawień;</li> <li>⊗ ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;</li> <li>⊗ bezpieczeństwo terapii;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dla profilaktyki okołoperacyjnej.</li> </ul>		

\* dodatkowo 10 chorych stosowało rFIX w ramach profilaktyki przerywanej;

\*\* postać hemofilii oceniano na podstawie aktywności czynnika IX przed podaniem pierwszej dawki rFIX;

\*\*\*obliczone na podstawie danych dla 62 chorych



**Lambert 2007**

**METODYKA**

**Badanie jednoramienne, eksperymentalne, otwarte<sup>^</sup>**

**Przydział chorych do grupy:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*

**Skala NICE:** 7/8

**Opis utraty chorych z badania:** utracono łącznie 9 (26,4%) chorych, z czego 6 (17,6%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (5,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 z powodu utraty z okresu obserwacji;

**Klasyfikacja AOTM:** niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** Wyeth Pharmaceuticals

**Liczba ośrodków:** b/d

**Okres obserwacji:** mediana 32 tygodnie (zakres 0,14 do 60,71 tygodni), w ramach profilaktyki: średnia 25,6 tygodni (zakres 9,3 do 40,0 tygodni);

**Analiza statystyczna:** analiza opisowa;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- chorzy w wieku 12 lat lub starsi chorujący na ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilię B (aktywność czynnika IX  $\leq 2\%$ ), którzy wcześniej otrzymywali koncentraty cz. IX, (co najmniej 150 dni ekspozycji) oraz nie mieli w wywiadzie ani w momencie rekrutacji inhibitora cz. IX ( $\geq 0,6$  BU);
- dobre wyniki funkcji wątroby, nerek oraz wyniki badań immunologicznych (aminotransferaza alaninowa i asparaginianowa lub stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq 2,5$  razy wartości górnej granicy normy, kreatynina w surowicy  $\leq 1,25$  razy wartości górnej granicy normy, całkowita liczba CD4  $> 400 \mu l^{-1}$ ), czas protrombinowy  $\leq 1,25$  razy wartości górnej granicy normy oraz liczbę płytek krwi powyżej  $100\ 000 mm^{-3}$ ;

**Kryteria wykluczenia:**

- b/d

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana rFIX	
Liczba chorych	34	
Odsetek dzieci (poniżej 18 r.ż.)	b/d	
Odsetek mężczyzn	b/d	
Średnia wieku (zakres) [lata]	28,3 (12; 61)	
Rasa biała n (%)	24 (70,6)	
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej n (%)	17 (50,0)	
Postać choroby (aktywność cz. IX) n (%)	Ciężka lub umiarkowanie ciężka ( $\leq 2\%$ )	34 (100,0)
	Umiarkowana	n/d
	Łagodna	n/d
Uprzednio stosowana terapia cz. IX n (%)	Tak	b/d*
	Nie	b/d
	Nie podano	b/d

**Lambert 2007**

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** chorzy otrzymywali rFIX o zmienionej formule\*\*, w ramach leczenia „na żądanie”, profilaktyki (rutynowej lub przerywanej) lub profilaktyki okołoperacyjnej;

**Leczenie wspomagające:** *n/d*

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ częstość występowania krwawień;
- ⊗ bezpieczeństwo terapii;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ parametry dotyczące farmakokinetyki.

^w ramach badania przeprowadzono także badanie farmakokinetyki, charakteryzujące się inną metodyką - nie analizowano jego wyników, ponieważ farmakokinetyka nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania;

\*w badaniu podano jedynie średnią liczbę dni ekspozycji na koncentraty czynnika IX w ciągu całego życia, która wyniosła 523,38 dni (SD: 472,23);

\*\*rFIX określany w badaniu jako produkt o zmienionej formule, jest produktem aktualnie stosowanym w praktyce klinicznej



**Roth 2001**

**METODYKA**

**Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe**

**Przydział chorych do grupy:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 7/8

**Opis utraty chorych z badania:** utracono łącznie 6 (10,7%) chorych, z czego 5 (8,9%) z powodów osobistych, 1 (1,8%) z powodu nawracającego zdarzenia niepożądanego (przymus kasłania krótko po podaniu rFIX);

**Klasyfikacja AOTM:** niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** b/d

**Liczba ośrodków:** 20 (Ameryka Północna, Europa)

**Okres obserwacji:** 24 miesiące, przy czym mediana czasu uczestnictwa w badaniu wyniosła 741 dni, średnia  $\pm$  SD wyniosła  $710,9 \pm 154,2$  dni, a zakres 30 do 856 dni

**Analiza statystyczna:** b/d

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- chorzy na ciężką (aktywność cz. IX <1 IU/dl) lub umiarkowaną (aktywność cz. IX 1–5 IU/dl) hemofilię B leczeni pdFIX przed rekrutacją do badania;
- chorzy HIV+ (seropozytywni) oraz HIV- (seronegatywni).

**Kryteria wykluczenia:**

- obecność inhibitora cz. IX lub reakcji anafilaktycznej na jakikolwiek produkt zawierający cz. IX w wywiadzie;
- chorzy seropozytywni z liczbą komórek CD4 niższą niż 400/ $\mu$ l;
- stężenie aminotransferazy alaninowej 5 razy powyżej wartości górnej granicy normy;
- stężenie bilirubiny całkowitej powyżej 2mg/dl;
- stężenie kreatyniny w surowicy 1,25 razy powyżej wartości górnej granicy normy;
- liczba płytek krwi poniżej 140 000/ $\mu$ l.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana rFIX		
Liczba chorych	56		
Odsetek dzieci (poniżej 18 r.ż.)	b/d		
Odsetek mężczyzn	100,0		
Mediana wieku (zakres) [lata]	23 (4; 56)		
Rasa biała n (%)	51 (91,1)		
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki <sup>^^^</sup> n (%)	47 (83,9)		
Obecność inhibitora cz. IX w historii choroby <sup>^</sup> n (%)	Tak	22 (39,2)	
	Nie	33 (58,9)	
Stan przeciwciał przeciwwirusowych n (%) <sup>^^</sup>	HIV	Pozytywny	7 (12,5)*
		Negatywny	49 (87,5)
	HAV	Pozytywny	24 (42,9)
		Negatywny	32 (57,1)

Roth 2001			
	HBV	Pozytywny	51 (91,1)
		Negatywny	5 (8,9)
	HCV	Pozytywny	43 (76,8)
		Negatywny	13 (23,2)
Postać choroby (aktywność cz. IX) n (%)	Ciężka (<1 IU/dl)		46 (82,1)
	Umiarkowana (1–5 IU/dl)		10 (17,8)
	Łagodna (>10 IU/dl)		n/d
Uprzednio stosowana terapia cz. IX n (%)	Tak		56 (100,0)**
	Nie		n/d
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali rFIX w ramach leczenia „na żądanie”, profilaktyki lub profilaktyki okołoperacyjnej. Badacz ustalał dawkę i częstotliwość wlewów rFIX na podstawie protokołu badania. Początkowo wszyscy chorzy stosowali rFIX w dawkach podobnych do stosowanych poprzednio pdFIX;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> n/d</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania krwawień;</li> <li>⊗ ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;</li> <li>⊗ bezpieczeństwo terapii;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ parametry dotyczące profilaktyki okołoperacyjnej oraz farmakokinetyki.</li> </ul>			

\*wszyscy chorzy posiadali dodatni status przeciwciał anty HAV i HBV oraz HCV w kilku kombinacjach;

\*\* 8 chorych (14,0%) - 20 do 100 dni ekspozycji na cz. IX przed badaniem, 22 (39,2) chorych - ponad 100 do 250 dni ekspozycji, 26 (46,4%) chorych - więcej niż 250 dni ekspozycji;

^wyniki dla 55 z 56 chorych, przypadku 1 osoby zakłócenie testu uniemożliwiło ocenę statusu antygenu czynnika IX;

^^określony w momencie włączenia do badania;

^^^obejmuje rutynową profilaktykę wtórną 2 do 3 razy w tygodniu w celu zapobiegania krwotokom jak również profilaktykę przerywaną;

**Berntorp 2012**

**METODYKA**

**Badanie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe**

**Przydział chorych do grupy:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 6/8

**Opis utraty chorych z badania:** utracono łącznie 115 (52,8%) chorych, z czego 66 (30,3%) z powodu decyzji badacza, 33 (15,1%) z powodu decyzji chorego o zaniechaniu udziału w badaniu, 6 (2,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego specjalnego zainteresowania/ ciężkiego zdarzenia niepożądanego, 4 (1,8%) z powodu zgonu, 2 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,5%) z powodu zmiany na inny lek, 1 (0,5%) z powodu zmiany kraju zamieszkania, 1 (0,5%) z powodu przerwania leczenia po przeszczepieniu wątroby;

**Klasyfikacja AOTM:** IVA;

**Sponsor:** Pfizer Inc. (wcześniej Wyeth Pharmaceuticals)

**Liczba ośrodków:** 52 (Europa)

**Okres obserwacji:** oryginalny lek: 6 lat lub więcej, lek o zmienionej formule: 1,5 roku lub mniej;

**Analiza statystyczna:** analiza opisowa;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- chorzy na hemofilię B, u których zaplanowano rozpoczęcie leczenia rFIX oryginalnym lub o zmienionej formie;
- chorzy poprzednio leczeni i nieleczeni;
- 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;
- chorzy, u których doszło do wytworzenia inhibitora lub reakcji alergicznych na koncentraty cz. IX w wywiadzie, jeśli udostępnili kompletną historię choroby oraz dane demograficzne;

**Kryteria wykluczenia:**

- b/d

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (rFIX)	
Liczba chorych	218	
Odsetek dzieci (poniżej 18 r.ż.)	30,3**	
Odsetek mężczyzn	93,1	
Średnia wieku (zakres) [lata]	30,1 (<1; 79)	
Rasa biała n (%)	201 (92,2)	
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej n (%)	b/d	
Obecność inhibitora cz. IX w historii choroby n (%)	Tak	5 (2,3)
	Nie	213 (97,7)
Postać choroby (aktywność cz. IX) n (%)	Ciężka (<1%)	72 (33,3)
	Umiarkowana (1-5%)	79 (36,6)
	Łagodna (>5%)	65 (30,1)

<b>Berntorp 2012</b>		
Uprzednio stosowana terapia cz. IX n (%)	Tak	150 (68,8)
	Nie	66 (30,3)
	Nie podano	2 (0,9)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali oryginalny i/lub rFIX* o zmienionej formule, zgodnie ze wskazaniem lekarza (tj. badacza). Chorzy kontynuowali harmonogram wizyt określony przez lekarza, które w przypadku braku traumatycznych zdarzeń/urazów lub spontanicznych krwawień, nie były częste (np. co pół roku lub raz na rok);  <b>Leczenie wspomagające:</b> n/d</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:            • bezpieczeństwo terapii.</p>		

\*138 chorych otrzymywało wyłącznie oryginalny rFIX, 36 chorych otrzymywało wyłącznie rFIX o zmienionej formie, a 44 u chorych zmieniono oryginalny rFIX na rFIX o zmienionej formie;

\*\*w tym: 33 (15,2%) dzieci w wieku poniżej 6 r.ż. oraz 15 (6,9%) dzieci w wieku poniżej 1 r.ż.;

**Poon 2002**

**METODYKA**

2 kanadyjskie wieloośrodkowe badania bezpieczeństwa: badanie in-vivo odzysku cz. IX oraz badanie wytworzenia inhibitora cz. IX\*

Przydział chorych do grupy: b/d

Skala NOS:

Dobór próby: \*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

Skala NICE: 4/8

Opis utraty chorych z badania: b/d

Klasyfikacja AOTM: niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;

Sponsor: b/d

Liczba ośrodków: 24 kanadyjskie ośrodki leczenia hemofilii;

Okres obserwacji: 1 do 5 lat;

Analiza statystyczna: analiza opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: n/d

**POPULACJA**

Kryteria włączenia:

- \* chorzy na hemofilię B;

Kryteria wykluczenia:

- \* b/d

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (rFIX)
Liczba chorych	244
Odsetek dzieci (poniżej 18. r.ż.)	b/d
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej, n (%)	b/d

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** w ramach nadzoru bezpieczeństwa rFIX po dopuszczeniu go do obrotu, zbadano rozwój inhibitorów cz. IX u chorych na hemofilię B przyjmujących rFIX. Ocena rozwoju inhibitorów cz. IX (przeciwciał neutralizujących) była przeprowadzana za pomocą testu Bethesda po ostatnim podaniu pdFIX oraz w czasie od 1 do 60 miesięcy od włączenia leczenia rFIX, w lokalnych laboratoriach. Ponadto, próbki osocza 105 chorych były ponownie przebadane w centralnym laboratorium referencyjnym, zarówno pod kątem obecności przeciwciał anty-cz. IX neutralizujących oraz nieneutralizujących po ostatnim podaniu pdFIX. Po rozpoczęciu podawania rFIX 64 próbki były badane raz, a 55 próbek 2 lub 3 razy od momentu zmiany leku z pdFIX na rFIX.

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- \* bezpieczeństwo terapii;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- \* parametry dotyczące farmakokinetyki.

\*wyniki badania in-vivo nie zostały one uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ocena tego badania nie była celem opracowania, przez co nie spełnia ono kryteriów włączenia;



**Valentino 2014**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, skrzyżowane, otwarte, wieloośrodkowe**

**Opis metody randomizacji:** tak, chorzy byli przydzielani do grup przy zastosowaniu systemu elektronicznego;

**Zaślepienie:** n/d;

**Opis metody zaślepienia:** n/d;

**Opis utraty chorych z badania:**

Badanie przedwcześnie zakończyło 9 (18,0%) z 50 włączonych do badania chorych. 3 (6,0%) chorych, zostało włączonych do badania i otrzymało badany lek w ramach leczenia na żądanie, ale nigdy nie zostali oni zrandomizowali do profilaktyki. W przypadku 2 (4,0%) chorych wykluczenie z randomizacji było związane z wnioskiem chorego oraz w przypadku 1 (2,0%) chorego było ono związane ze stosowaniem profilaktyki wtórnej.

W grupie przydzielonej w pierwszym okresie stosowania profilaktyki do przyjmowania IX czynnika krzepnięcia w dawce 100 j.m./kg, badanie przedwcześnie zakończyło 3 (13,6) z 22 chorych, w tym 1 (4,5%) chory z powodu naruszenia protokołu badania oraz 2 (9,1%) z powodu niestosowania się do zaleceń. W grupie przydzielonej do stosowania początkowo FIX w dawce 50 j.m./kg badanie zakończyło przedwcześnie 3 (12,0%) z 25 chorych, 1 (4,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (4,0%) w związku z utratą z okresu obserwacji oraz 1 (4,0%) z uwagi na niestosowanie się do zaleceń;

**Skala Jadad:** 3/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, zarówno wyniki dotyczące skuteczności, jak i wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT, definiowanej jako wszyscy włączeni bo badania chorzy, którzy otrzymali w pierwszym okresie trwania badania co najmniej jedną dawkę badanego leku w ramach terapii na żądanie;

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Pfizer

**Liczba ośrodków:** 18 (USA, Kanada, Europa);

**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;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- mężczyźni;
- wiek od 6 do 65 r.ż.;
- hemofilia B o umiarkowanie ciężkim lub ciężkim stopniu nasilenia (stężenie FIX  $\leq 2\%$ );
- co najmniej 12 przypadków krwawień (w tym  $\geq 6$  przypadków wylewów krwi do stawów) w czasie 12 m-cy poprzedzających kwalifikację do badania.

**Kryteria wykluczenia:**

- stosowanie FIX w ramach profilaktyki;
- zakażenie wirusem zespółu nabytego braku odporności (liczba limfocytów CD4  $< 200 \mu\text{l}$ );
- upośledzenie czynności wątroby lub nerek;
- czas protrombinowy  $> 1,5 \times \text{GGN}$ ;
- liczba płytek krwi  $< 150000 \mu\text{l}$ ;
- 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).

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (PROF. 50 j.m./kg 2x w tyg. a po zmianie terapii)	Grupa badana (PROF. 100 j.m./kg)	Grupa kontrolna (OD)*
Liczba chorych	25	22	50

<b>Valentino 2014</b>				
<b>Meżczyźni, n (%)</b>	25 (100,0)	22 (100,0)	50 (100,0)	
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	25,1 (14,4)	31,7 (13,4)	27,7 (13,9)	
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	25 (100,0)	21 (95,5)	49 (98,0)
	<b>Czarna</b>	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (2,0)
	<b>Latynoamerykańska</b>	2 (8,0)	5 (22,7)	7 (14,0)
	<b>Inna niż Latynoamerykańska</b>	23 (92,0)	17 (77,3)	43 (86,0)
<b>Waga, średnia (SD) [kg]</b>	64,6 (26,0)	72,3 (14,2)	69,2 (21,3)	
<b>Wylew krwi do stawów, n (%)</b>	19 (76,0)	20 (90,9)	42 (84,0)	
<b>Artropatia hemofilowa, n (%)</b>	17 (68,0)	20 (90,9)	40 (80,0)	
<b>Ograniczone poruszanie się spowodowane rozwojem artropatii hemofilowej, n (%)</b>	14 (56,0)	18 (81,8)	34 (68,0)	
<b>INTERWENCJA</b>				
<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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rFIX podawany dwa razy w tygodniu, w dawce 50 j.m./kg</li> <li>• rFIX podawany raz w tygodniu w dawce 100 j.m./kg</li> </ul> <p>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>Ostatecznie u każdego chorego zastosowano leczenie na żądanie przez 16 tygodni (drugi okres leczenia na żądani trwający 8 tygodni traktowano jako okres wymywania przed krzyżową zmianą terapii), profilaktykę raz w tygodniu przez 16 tygodni i profilaktykę dwa razy w tygodniu przez 16 tygodni.</p> <p>W czasie stosowania profilaktyki, w przypadku wystąpienia krwawienia dozwolone było podanie leczenia na żądanie. Dawka FIX podawanego w ramach terapii na żądanie była ustalona według uznania badacza i oparta na masie ciała chorego oraz mocy nominalnej leku. Odchylenia w zakresie dawkowania, które były dozwolone w czasie trwania badania, były ustalane przez badacza, a rekomendowane odchylenie wynosiło 5 j.m./kg.</p>				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania krwawień;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry dotyczące farmakokinetyki.</li> </ul>				

\*chorzy którzy w dalszej części badania stosowali PROF, dane dla tej grupy obejmują również 3 chorych, którzy stosowali leczenie na żądanie, a następnie nie zostali zrandomizowani do grup stosujących profilaktykę

Źródło: opracowanie własne

**Jackson 2014**

**METODYKA**

**Badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną**

**Przydział chorych do grupy:** zależny od stosowanej terapii, brak szczegółowych informacji

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*

Porównywalność: -

Punkt końcowy: \*\*

**Opis utraty chorych z badania:** b/d

**Klasyfikacja AOTM:** IIID

**Sponsor:** Baxter Canadian Epidemiological Research Program

**Liczba ośrodków:** 7, kanadyjskie ośrodki leczenia hemofilii;

**Okres obserwacji:** 2 lata;

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ dorośli chorzy na ciężką lub umiarkowaną hemofilię B;

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ b/d

**Dane demograficzne**

Parametr		Grupa badana (rFIX)
Liczba chorych		67
Mediana wieku (IQR) [lata]		35 (26,9; 45,1), w grupie PROF 34, w grupie OD: 37
Wyjściowa aktywność FIX	<1%	33
	1%	16
	2%	18
Liczba zajętych stawów	0-1	39
	2-4	25
	>4	3

**INTERWENCJA**

U chorych stosowano profilaktykę wtórną, w tym u 90% była to profilaktyka rutynowa ( $\geq 45$  tygodni w roku). Chorzy stosowali rekombinowane lub osoczopochodne 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.

Leczenie na żądanie stosowane było, gdy wystąpiła taka potrzeba.

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ częstość występowania krwawień;
- ⊗ liczba zajętych stawów.



## 11.6.2. Badania dla pdFIX u chorych na hemofilię B

Berntrö 2001	
METODYKA	
<b>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne, otwarte*</b>	
<b>Przydział chorych do grupy:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;	
<b>Skala NOS:</b>	
Dobór próby: **	
Porównywalność: n/d	
Punkt końcowy: ***	
<b>Skala NICE:</b> 6/8	
<b>Opis utraty chorych z badania:</b> utracono 1 chorego (5,3%) z powodu diagnozy raka płuc 2 tygodnie po rozpoczęciu badania (chory nie otrzymał ani jednej dawki, żadnego z badanych leków);	
<b>Klasyfikacja AOTM:</b> niemożliwe jest zaklasyfikowanie tych badań wg klasyfikacji AOTM;	
<b>Sponsor:</b> b/d	
<b>Liczba ośrodków:</b> b/d	
<b>Okres obserwacji:</b> badania przesiewowe wykonano na 1 miesiąc przed rozpoczęciem badania, które składało się z 1 do 3 okresów obserwacji, z których każdy trwał 3 miesiące. Średni czas badania preparatu Immunine® wyniósł 305 dni (zakres: 221 do 392 dni)**	
<b>Analiza statystyczna:</b> analiza opisowa;	
<b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d	
POPULACJA	
<b>Kryteria włączenia:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy wymagający stosowania profilaktyki lub leczenia na żądanie przy pomocy któregoś z osoczopochodnych preparatów firmy Baxter Hyland Immuno;</li> <li>⊗ 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;</li> <li>⊗ brak objawów choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>⊗ brak uzależnienia od leków lub zachowań homoseksualnych u rodziców;</li> <li>⊗ nie wykonywanie pracy wysokiego ryzyka (opieka medyczna);</li> <li>⊗ wyrażenie zgody na badanie;</li> <li>⊗ w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym negatywny wynik testu ciążowego.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy obecnego lub przeszłego zakażenia HBV, HCV lub HIV (np. w badaniach laboratoryjnych).</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana
	Immunine®
Liczba chorych	9***
Odsetek dzieci (poniżej 18. r.ż.)	100,0
Odsetek mężczyzn	100,0
Mediana wieku (zakres) [lata]	9 (2; 11)
Aktywność cz. IX n (%)	18 (94,7)
	1 (5,3)
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej, n (%)	b/d
	b/d
INTERWENCJA	
<b>Interwencja badana:</b> produkt Immunine® był podawany w ramach długoterminowej profilaktyki, profilaktyki	

**Berntrop 2001**

okołooperacyjnej 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. Liczba podaży leku była zgodna z wymaganiami dotyczącymi leczenia danego chorego i w związku pozostawała w gestii badacza.

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- \* bezpieczeństwo terapii.

\*\*w publikacji znajdują się również wyniki dla innych leków: Immunine® w skojarzeniu z FEIBA® Immunate® oraz Ceprotin®, jednakże nie zostały one uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ich ocena nie była celem tego opracowania, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia;

\*\*\*1 chory z grupy Immunine® został wykluczony z badania;

**Knobe 2002**

**METODYKA**

**Badanie retrospektywne, survey**

**Przydział chorych do grupy:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 7/8

**Opis utraty chorych z badania:** b/d

**Klasyfikacja AOTM:** IVB;

**Sponsor:** sfinansowano z grantów Swedish Medical Research Council oraz funduszy University of Lund, Malmo University Hospital oraz Baxter Medical AB;

**Liczba ośrodków:** b/d (ośrodki leczenia hemofilii w Szwecji)

**Okres obserwacji:** 20 lat

**Analiza statystyczna:** zastosowano test chi kwadrat dla porównania danych dotyczących dzieci urodzonych w 1. i 2. dekadzie trwania badania;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wszyscy zarejestrowani chorzy na ciężką postać hemofilii A lub B urodzeni w latach 1980–1999 w Szwecji, leczeni w ramach profilaktyki rutynowej;

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ b/d

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana pdFIX	
Liczba chorych	16	
Odsetek dzieci (poniżej 18 r.ż.)	100,0	
Odsetek mężczyzn	b/d	
Mediana wieku (zakres) [lata]	b/d*	
Rasa biała n (%)	b/d	
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki n (%)	16 (100,0)**	
Postać choroby (aktywność cz. IX) n (%)	Ciężka (<1U/dl)	16 (100,0)
	Umiarkowana	n/d
	Łagodna	n/d
Uprzednio stosowana terapia cz. IX n (%)	Tak	b/d
	Nie	b/d
	Nie podano	b/d

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** wszyscy chorzy otrzymywali pdFIX różnych producentów w ramach profilaktyki rutynowej;

**Leczenie wspomagające:** n/d

**PUNKTY KOŃCOWE**

*Knobe 2002*

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

® bezpieczeństwo terapii.

\*chorzy urodzeni w latach 1980-1999;

\*\*nie określono jaki rodzaj profilaktyki stosowano

**Lissitchkov 2010**

**METODYKA**

**Badanie jednoramienne, eksperymentalne, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe**

**Przydział chorych do grupy:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*

**Skala NICE:** 7/8

**Opis utraty chorych z badania:** wszyscy chorzy ukończyli badanie;

**Klasyfikacja AOTM:** niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** b/d

**Liczba ośrodków:** b/d (badanie międzynarodowe)

**Okres obserwacji:** 12 miesięcy

**Analiza statystyczna:** dla wszystkich odpowiednich wyników wyznaczono 95% CI;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- chorzy w wieku 12 lat lub starsi chorujący na hemofilię B (aktywność czynnika IX  $\leq 2\%$ ), 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;

**Kryteria wykluczenia:**

- chorzy, u których obecny jest inhibitor cz. IX ( $>0,5$  BU) lub wystąpił w przeszłości i był klinicznie istotny ( $\geq 5$  BU);
- chorzy z aktywnym krwawieniem w momencie pierwszego wlewu;
- chorzy z całkowitą liczbą limfocytów CD4 poniżej  $400 \mu\text{l}^{-1}$ ;
- chorzy nie narażeni wcześniej, ani nie zaszczepieni przeciwko HAV oraz HBV lub którzy nie mają wykrywalnego poziomu przeciwciał any-HAV oraz any-HBV;
- chorzy z zaburzeniami krzepnięcia, innymi niż hemofilia B z częstymi lub ciężkimi działaniami niepożądanymi dotyczącymi czynników osoczo pochodnych w historii choroby oraz z uczuleniem na jakikolwiek składnik czynnika IX Grifols®;
- chorzy z innymi schorzeniami, które mogą wpłynąć na stopień ich stosowania się do zaleceń.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana pdFIX	
Liczba chorych	25	
Odsetek dzieci (poniżej 18 r.ż.)	40,0*	
Odsetek mężczyzn	100,0	
Rasa biała n (%)	23 (92,0)	
Średnia wieku (SD) [lata]	23,1 (8,8)	
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej n (%)	b/d#	
Choroby współistniejące n (%)	HIV 1-2 IgG	0 (0,0)
	HCV IgG	20 (80,0)
	HBV HBs IgG	23 (92,0)
	HBV HBc IgG	10 (40,0)
	HBs Ag	0 (0,0)
	HAV IgG	6 (24,0)

Lissitchkov 2010		
Postać choroby n (%)	Ciężka	25 (100,0)**
	Umiarkowana	n/d
	Łagodna	n/d
Uprzednio stosowana terapia cz. IX n (%)	Tak	25 (100,0)***
	Nie	0 (0,0)
	Nie podano	n/d
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali 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: niewielkie 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;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> n/d</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;</li> <li>⊗ bezpieczeństwo terapii;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dla profilaktyki przerywanej.</li> </ul>		

\*chorzy w wieku 12-18 lat;

\*\* średnia aktywność cz. IX wyniosła 1,5 (SD: 0,28);

\*\*\* 21 chorych stosowało Immunine®, natomiast 4 chorych stosowało Octanine®, średnia liczba lat leczenia wyniosła 20,8 (SD: 7,75);

#podano informację, że 21,9% infuzji było stosowanych jako profilaktyka



**Lissitchkov 2011**

**METODYKA**

**Badanie wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, jednoramienne\***

**Przydział chorych do grupy:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*

**Skala NICE:** 7/8

**Opis utraty chorych z badania:** brak utraconych chorych (0,0%);

**Klasyfikacja AOTM:** niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** Grifols

**Liczba ośrodków:** b/d

**Okres obserwacji:** 12 miesięcy

**Analiza statystyczna:** analiza opisowa;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ 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;

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ obecność inhibitora cz. IX powyżej 0,5 j.B. lub jego obecność o klinicznej istotności w przeszłości ( $\geq 5$  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  $400/\mu\text{l}^{-1}$ ;
- ⊗ 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.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (pdFIX)
Liczba chorych	25
Odsetek dzieci (poniżej 18. r.ż.)	24,0
Wiek, średnia (SD) [lata]	25,8 (8,7)
Hemofilia B o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, n (%)	25 (100,0)
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej, n (%)	b/d
Rasa biała, n (%)	25 (100,0)
Upřednio stosowana długotrwała terapia cz. IX, n (%)	25 (100,0)
Czas trwania upřednio stosowanej terapii cz. IX, średnia	24,2 (8,1)

<b>Lissitchkov 2011</b>	
(SD) [lata]	
Obecność hemofilii B w wywiadzie rodzinnym Hemofilia w rodzinie, n (%)	12 (48,0)
<b>INTERWENCJA</b>	
<p><b>Interwencja badana:</b> Chorzy byli leczeni przez 12 miesięcy (leczenie „na żądanie” w przypadku krwawień, profilaktyka w domu lub profilaktyka okoiooperacyjna, zgodnie z zaleceniami lekarskimi). 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 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;</li> <li>⊗ 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;</li> <li>⊗ 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.</li> </ul>	
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;</li> <li>⊗ bezpieczeństwo terapii;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dla profilaktyki przerywanej;</li> <li>⊗ parametry dotyczące farmakokinetyki.</li> </ul>	

\*w publikacji znajdują się również wyniki badania farmakokinetyki, jednakże nie zostały one uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ocena farmakokinetyki nie była celem tego opracowania, przez co nie spełnia ono kryteriów włączenia;



**Mauser-Bunschoten 2011**

**METODYKA**

**Badanie jednoramienne, eksperymentalne, otwarte, wieloośrodkowe<sup>^</sup>**

**Przydział chorych do grupy:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*

**Skala NICE: 7/8**

**Opis utraty chorych z badania:** utracono łącznie 5 (19,2%) chorych, z czego 2 (7,6%) zaniechało leczenia po 18 i 24 miesiącach, 2 (7,6%) zaniechało leczenia po 48 miesiącach z powodów niezwiązanych z leczeniem, 1 (3,8%) z powodu zgonu po 18 miesiącach leczenia na skutek posocznicy gronkowcowej niezwiązanej z leczeniem;

**Klasyfikacja AOTM:** niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** b/d

**Liczba ośrodków:** 5 (Polska, Holandia)

**Okres obserwacji:** około 3 lata, mediana 1130 dni

**Analiza statystyczna:** b/d

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- b/d

**Kryteria wykluczenia:**

- 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 zakrzepowo-zatorowych:
- niedawna zakrzepica żył głębokich (<6 tygodni);
- świeży zawał mięśnia sercowego (<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..

<b>Mauser-Bunschoten 2011</b>		
<b>Dane demograficzne</b>		
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana pdFIX</b>	
<b>Liczba chorych</b>	26	
<b>Odsetek dzieci (poniżej 16 r.ż.)</b>	b/d	
<b>Odsetek mężczyzn</b>	b/d	
<b>Rasa biała n (%)</b>	b/d	
<b>Mediana wieku (zakres) [lata]</b>	30,0 (13; 60)	
<b>Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej n (%)</b>	6 (23,0)	
<b>Postać choroby n (%)</b>	<b>Ciężka</b>	26 (100,0)
	<b>Umiarkowana</b>	0 (0,0)
	<b>Łagodna</b>	0 (0,0)
<b>Uprzednio stosowana terapia cz. IX n (%)</b>	<b>Tak</b>	26 (100,0)
	<b>Nie</b>	0 (0,0)
	<b>Nie podano</b>	n/d
<b>INTERWENCJA</b>		
<b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali pdFIX (Nonafact®) w ramach profilaktyki lub leczenia „na żądanie”;		
<b>Leczenie wspomagające:</b> n/d		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania krwawień;</li> <li>• ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;</li> <li>• bezpieczeństwo terapii;</li> </ul>		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki dotyczące profilaktyki okołoperacyjnej</li> <li>• parametry dotyczące farmakokinetyki.</li> </ul>		

^w publikacji znajdują się wyniki 4 badań, niniejsze opracowanie przedstawia wyniki tylko dla badania fazy III, które jako jedyne spełniało kryteria włączenia badań przyjęte w opracowaniu;

**Serban 2012**

**METODYKA**

**3 badania\*** (farmakokinetyczne, bezpieczeństwa oraz badanie z interwencją chirurgiczną) wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, jednoramienne oraz 1 program indywidualnego stosowania (kontynuacja badania farmakokinetycznego)

**Przydział chorych do grupy:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*

**Skala NICE:** 6/8

**Opis utraty chorych z badania:**

- ⊗ badanie farmakokinetyczne – 1 osoba (7,1%) nie cierpiała na hemofilię B o ciężkim nasileniu (aktywność cz. IX >2%), w związku z tym nie uwzględniono jej w analizie skuteczności klinicznej i farmakokinetyki badanego leku;
- ⊗ badanie bezpieczeństwa – nie utracono chorych.

**Klasyfikacja AOTM:** niemożliwe jest zaklasyfikowanie tych badań wg klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** Biotest AG

**Liczba ośrodków:** b/d

**Okres obserwacji:** składał się z okresu wycięcia oraz okresu leczenia:

- ⊗ okres wypłukania: co najmniej 7 dni w przypadku badania farmakokinetycznego lub co najmniej 5 dni w przypadku badania bezpieczeństwa;
- ⊗ okres leczenia: co najmniej 6 miesięcy (badanie farmakokinetyczne), 6 miesięcy lub 50 dni ekspozycji na leczenie pdFIX (badanie bezpieczeństwa), 109-409 dni (program indywidualnego stosowania - leczenie w ramach tzw. *compassionate use*).

**Analiza statystyczna:** analiza opisowa;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy na ciężką postać hemofilii B poddani leczeniu w przeszłości;

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ b/d

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (pdFIX)	
	Badanie farmakokinetyczne <sup>^</sup>	Badanie bezpieczeństwa
Liczba chorych	14	15
Odsetek dzieci (poniżej 18. r.ż.)	b/d	b/d
Odsetek mężczyzn	100,0	100,0
Wiek, średnia (zakres) [lata]	26,9 (13; 45)	21,1 (12; 44)
Rasa biała, n (%)	14 (100,0)	15 (100,0)
Aktywność cz. IX, n (%)	<0,01 j.m./ml	13 (92,9)
	>0,02 j.m./ml	1 (7,1)**
Obecność Inhibitora cz. IX <0,6 j.B. /ml, n (%)	14 (100,0)	15 (100,0)
Status wirusowy, n (%)	HIV-1/2 negatywny	0 (0,0)
	Parowirus B19 pozytywny	14 (100,0)

Serban 2012			
	HAV pozytywny	14 (100,0)	13 (86,7)
	HBV pozytywny	13 (92,9)	14 (93,3)
	HCV pozytywny	13 (92,9)	12 (80,0)
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki, n (%)		14*** (100,0)	15*** (100,0)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> 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>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania krwawień;</li> <li>⊗ ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;</li> <li>⊗ bezpieczeństwo terapii;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dotyczące profilaktyki okołoperacyjnej</li> <li>⊗ parametry dotyczące farmakokinetyki.</li> </ul>			

\* wyniki dla badania z interwencją chirurgiczną zamieszczone w publikacji nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ich ocena nie była celem tego opracowania, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia;

\*\* chory wykluczony z analizy farmakokinetyki i skuteczności klinicznej w tym badaniu;

\*\*\* z możliwością włączenia leczenia „na żądanie” w przypadku ostrych epizodów krwawień;

^ta grupa chorych, po zakończeniu badania dot. farmakokinetyki, wzięła udział w programie indywidualnego stosowania;

Gascoigne 2004		
METODYKA		
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe</b>  <b>Przydział chorych do grupy:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;  <b>Skala NOS:</b>                      Dobór próby: **                      Porównywalność: n/d                      Punkt końcowy: ***  <b>Skala NICE:</b> 6/8  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> utracono łącznie 2 (1,7%) chorych, z czego 1 (0,8%) z powodu decyzji udziału w innym badaniu klinicznym, 1 (0,8%) z powodu wystąpienia działania niepożądanego i zmiany leku;  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IVA  <b>Sponsor:</b> b/d  <b>Liczba ośrodków:</b> 14 szpitali w fazie I badania oraz 7 szpitali, w fazie II (w tym 5 z fazy I) spośród 60-ciu szpitali zaproszonych do udziału w badaniu (Wielka Brytania);  <b>Okres obserwacji:</b> od 2 do 3,5 lat;  <b>Analiza statystyczna:</b> analiza opisowa;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy na hemofilię B przyjmujący pdFIX (Replene®) na terenie Wielkiej Brytanii;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana pdFIX	
Liczba chorych	114*	
Odsetek dzieci (poniżej 18 r.ż.)	11,4**	
Odsetek mężczyzn	97,4	
Średnia wieku (zakres) [lata]	32,9 (3; 81)	
Rasa biała n (%)	b/d	
Liczba chorych przyjmujących lek w ramach profilaktyki rutynowej n (%)	26 (22,8)	
Postać choroby (aktywność cz. IX) n (%)	Ciężka ( $\leq 1$ IU/dl)	63 (55,3)
	Umiarkowana (2–10 IU/dl)	41 (35,9)
	Łagodna ( $>10$ IU/dl)	10 (8,7)
Uprzednio stosowana terapia cz. IX n (%)	Tak	112 (98,2)***
	Nie	2 (1,7)
	Nie podano	n/d
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali pdFIX (Replene®), w ramach leczenia „na żądanie” lub profilaktyki*;  <b>Leczenie wspomagające:</b> n/d</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		

**Gascoigne 2004**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ częstość występowania krwawień;
- ⊗ ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego;
- ⊗ bezpieczeństwo terapii;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki dotyczące profilaktyki okołoperacyjnej
- ⊗ parametry dotyczące farmakokinetyki.

\*w tym 3 nosicielki;

\*\*w badaniu przedstawiono jedynie odsetek dzieci w wieku 10 lat lub mniej;

\*\*\*w tym: 91 chorych (79,8%) otrzymywało „9A” (PCC), 81 chorych otrzymywało „NHS czynnik IX” (rozumiany jako nieinaktywowany ciepłem czynnik IX dostarczany przed październikiem 1985 roku) ponadto, 43 chorych było leczonych również za pomocą świeżo mrożonego osocza, 8 chorych krwią (pełną) i 1 chory krioprecypitatem;

^ponadto u 10 chorych nie sprecyzowano schematu leczenia



### 11.6.3. Badania dotyczące populacji chorych na hemofilię A lub B

Tabela 93.  
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla hemofilii A i B (cz.1)

	Fischer 2002 (wraz z publikacją Fischer 2003)	Khoriaty 2005	Mondorf 2013	Steen Carlsson 2003	Szucs 1998
Interwencja	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)	Profilaktyka lub leczenie na żądanie, nie podano informacji o schemacie dawkowania czynników krzepnięcia	Profilaktyka rozpoczynana w dzieciństwie, leczenie na żądanie rozpoczynane w dzieciństwie lub leczenie w ramach leczenia na żądanie a następnie zmiana na profilaktykę*	Profilaktyka rozpoczynana w dzieciństwie lub leczenie na żądanie, PROF stosowana raz w tygodniu, nie podano informacji o schemacie dawkowania czynników krzepnięcia	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.
Metodyka badania	Retrospektywna analiza danych z dwóch kohort z Francji lub Holandii.	Badanie retrospektywę z jednoczasową grupą kontrolną	Badanie obserwacyjne, do chorych na hemofilię znajdujących się w rejestrze Niemieckiego Towarzystwa Hemofilii wysłano kwestionariusze z pytaniami	Badanie retrospektywne w którym zbierano dane odnośnie leczenia u chorych na hemofilię w Szwecji i Norwegii	Badanie obserwacyjne, przekrojowe, którego celem było zebranie informacji odnośnie socjoekonomicznych kosztów i korzyści z leczenia hemofilii
Podejście do testowanej hipotezy	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority

	<i>Fischer 2002 (wraz z publikacją Fischer 2003)</i>	<i>Khoriaty 2005</i>	<i>Mondorf 2013</i>	<i>Steen Carlsson 2003</i>	<i>Szucs 1998</i>
<b>Opis procedury przypisania osób badanych do technologii</b>	Wykorzystano retrospektywne dane dla chorych leczonych we Francji lub Holandii. Chorzy z Francji stanowili grupę stosującą leczenie na żądanie natomiast chorzy z Holandii grupę stosującą profilaktykę	Podział wszystkich chorych leczonych w ośrodku badawczym w zależności od stosowanego schematu terapeutycznego	Podział do grup w zależności od odpowiedzi odnośnie stosowanych terapii udzielonych w kwestionariuszu	Analizowano dane z dokumentacji medycznej i przydzielano chorych do grup ze względu na rodzaj stosowanej terapii	Przydział do grup ze względu na rodzaj terapii, brak szczegółowych informacji
<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIID	IIID	IIID	IIID	IIID
<b>Ocena jakości badań</b>	Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: - Punkt końcowy: ***	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***	Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: - Punkt końcowy: **	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: - Punkt końcowy: ***	Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: * Punkt końcowy: **
<b>Okres obserwacji</b>	Populacja dorosłych: 22 lata (w tym mediana czasu trwania PROF 12,7 lat) Populacja mieszana: 22 lata (b/d o czasie trwania PROF)	12 miesięcy	W badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach	11 lat W badaniu zbierano dane z historii choroby do roku 1989, a następnie szczegółowe dane dla 11-letniego okresu obserwacji w latach 1989-1999	6 miesięcy
<b>Liczba ośrodków</b>	Francja: 35 ośrodków, Holandia: b/d	1 Wielka Brytania	b/d	4 (Norwegia, Szwecja)	16 (Europa)
<b>Kryteria selekcji osób, podlegających rekrutacji do badania</b>	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.	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	Chorzy na hemofilię znajdujących się w rejestrze Niemieckiego Towarzystwa Hemofilii	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.	Wszyscy chorzy na ciężką lub umiarkowaną hemofilię A lub B leczeni w 16 ośrodkach uczestniczących w badaniu



	<i>Fischer 2002 (wraz z publikacją Fischer 2003)</i>	<i>Khoriaty 2005</i>	<i>Mondorf 2013</i>	<i>Steen Carlsson 2003</i>	<i>Szucs 1998</i>
<b>Charakterystyka grupy osób badanych</b>	<p>Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, Dorośli, mediana wieku 22,3 lat (IQR 18,5 – 25,4), HB 15,5% Populacja mieszana, mediana wieku 17,2 do 22,3 lat (IQR 15,2 – 25,4), HB około 15,5% Liczba chorych PROF: 49 + 24** Liczba chorych OD: 106</p>	<p>Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, Populacja mieszana (&gt;17 r.ż 67,7%), HB 22,6% Liczba chorych PROF: 91 Liczba chorych OD: 42</p>	<p>Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, Dorośli &gt; 30 r.ż, HB 11,5% Liczba chorych PROF: 64 Liczba chorych OD: 36 Liczba chorych OD/PROF: 74</p>	<p>Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, Mieszana, mediana wieku 23 do 35 lat, HB 14,7%, Liczba chorych PROF: 95 Liczba chorych OD: 61</p>	<p>Chorzy na ciężką lub umiarkowaną hemofilię A lub B, Dorośli, średnia wieku 35,1 lat, ciężka hemofilia 82,9%, HB 17,1% Liczba chorych PROF: 145 Liczba chorych OD: 399</p>
<b>Opis utraty chorych z badania</b>	b/d	b/d	b/d	Spośród chorych spełniających pierwotnie kryteria włączenia wykluczono w grupach PROF 41% i OD 20%***	b/d

	Fischer 2002 (wraz z publikacją Fischer 2003)	Khoriaty 2005	Mondorf 2013	Steen Carlsson 2003	Szucs 1998
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia – skala SF-36</li> <li>• Częstość występowania krwawień</li> <li>• Wynik kliniczny</li> <li>• Wynik w skali Pettersson</li> <li>• Ortopedyczny zabieg chirurgiczny</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość występowania krwawień</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość występowania krwawień</li> <li>• Operacja stawów, wymiana stawu</li> <li>• Częstość występowania bólu</li> <li>• Częstość korzystania z kul</li> <li>• Ocena ogólnej aktywności chorych</li> <li>• Ocena szybkości chodu</li> <li>• Ocena odsetków chorych uczęszczających do przedszkola, biorących udział w aktywnościach sportowych w szkole, kontynuujących naukę na uniwersytecie</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena umiejętności jazdy na rowerze.</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba operacji i zabiegów</li> <li>• Liczba hospitalizacji ogółem</li> <li>• Zużycie środków rekompensujących brak pełnej sprawności spowodowanej hemofilią</li> <li>• Zatrudnienie</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość występowania krwawień</li> <li>• Zabieg chirurgiczny</li> <li>• Wizyty u lekarza rodzinnego</li> <li>• Liczba wizyt w centrum leczenia hemofilii</li> <li>• Czas trwania hospitalizacji</li> <li>• Liczba dni na oddziale intensywnej opieki medycznej</li> <li>• Zatrudnienie</li> <li>• Liczba dnia absencji w pracy/szkole</li> <li>• Częstość stosowania leczenia wspomagającego i przeciwbólowego</li> </ul>
<b>Sponsor</b>	b/d	b/d	Pfizer Niemcy	Aventis Behring, Bayer, Baxter, Octopharma, Wyeth/Genetics Institute	Allgemeine Ortskrankenkass, Munich

\*dla tych 3 grup przedstawiono wyniki, wyniki kwestionariuszy wskazywały również na istnienie grupy leczonej profilaktycznie w dzieciństwie, która zmieniła terapię na leczenie na żądanie jednak było to jedynie 8 osób i nie przedstawiono wyników w analizie;

\*\*dodatkowo w publikacji Fischer 2003 analizowano dane dla 24 chorych u których stosowano profilaktykę w wysokiej dawce

\*\*\* w tym odpowiednio: 12,5% i 9,4% z powodu występowania inhibitora, 11,9% i 4,7% z powodu niezgodnego z kryteriami włączenia schematu leczenia, 8,9% i 11,8% z powodu odmowy zgodny na udział, 10,1% i 2,3% z innych przyczyn  
Źródło: opracowanie własne

**Tabela 94.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy dla hemofilii A i B (cz.2)**

	<i>Noone 2011</i>	<i>Noone 2013</i>	<i>Schramm 2002 (wraz z publikacją Royal 2002)</i>	<i>Tagliaferri 2008</i>	<i>Van Dijk 2005</i>	<i>Fischer 2001b</i>
Interwencja	Profilaktyka* lub leczenie na żądanie, nie podano informacji o schemacie dawkowania czynników krzepnięcia	Profilaktyka** lub leczenie na żądanie, nie podano informacji o schemacie dawkowania czynników krzepnięcia	Profilaktyka 2-3 razy w tygodniu lub leczenie na żądanie, nie podano informacji o schemacie dawkowania czynników krzepnięcia	Leczenie na żądanie w dzieciństwie a następnie zmiana terapii na profilaktykę wtórną***	Profilaktyka w dzieciństwie a następnie zmiana terapii na leczenie na żądanie	Profilaktyka w dzieciństwie a następnie zmiana terapii na leczenie na żądanie
Metodyka badania	Retrospektywna analiza kwestionariuszy z danymi chorych dostarczonymi przez ośrodki uczestniczące w badaniu	Retrospektywna analiza kwestionariuszy z danymi chorych dostarczonymi przez ośrodki uczestniczące w badaniu	Badanie przekrojowe, w którym analizowano dane chorych dostarczone przez ośrodki uczestniczące w badaniu	Retrospektywne badanie kohortowe, chorzy stanowili swoją własną kontrolę	Badanie retrospektywne, analiza danych z dwóch kohort które zmieniły terapię z profilaktyki na leczenie na żądanie	Badanie obserwacyjne, oceniające częstość i następstwa zmiany terapii u chorych na hemofilię
Podjęcie do testowanej hipotezy	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Opis procedury przypisania osób badanych do technologii	Przydział do grup ze względu na rodzaj terapii, brak szczegółowych informacji	Przydział do grup ze względu na rodzaj terapii, brak szczegółowych informacji	Przydział do grup ze względu na rodzaj terapii, brak szczegółowych informacji	Przydział do grup ze względu na rodzaj terapii, brak szczegółowych informacji	Przydział do grup ze względu na rodzaj terapii, dane analizowano również w podziale na kohortę duńską i holenderską, brak szczegółowych informacji	Przydział do grup ze względu na rodzaj terapii, brak szczegółowych informacji
Klasyfikacja AOTM	IIID	IIID	IIID	IIID	Brak odpowiedniej kategorii	Brak odpowiedniej kategorii

	<i>Noone 2011</i>	<i>Noone 2013</i>	<i>Schramm 2002 (wraz z publikacją Royal 2002)</i>	<i>Tagliaferri 2008</i>	<i>Van Dijk 2005</i>	<i>Fischer 2001b</i>
Ocena jakości badań	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: - Punkt końcowy: ***	Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: - Punkt końcowy: **	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: - Punkt końcowy: **
Okres obserwacji	W badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach	W badaniu nie podano informacji o czasie trwania terapii, chorzy leczeni od dzieciństwa nie podano jednak średniej/mediany czasu trwania terapii w grupach	6 miesięcy	Dorośli: PROF.: mediana 4,8 lat (zakres od 2 do 14,7 lat) OD: 12 m-cy przed PROF. Populacja mieszana: PROF: mediana 4,2 lat (zakres od 2 do 12 lat) OD: 12 m-cy przed PROF	Mediana okresu obserwacji 19 lat, mediana czasu trwania profilaktyki 12,5 do 16,6 lat  Mediana czasu od ostatniego przerwania terapii 3,6 lat	Mediana okresu obserwacji 17 lat Mediana czasu trwania profilaktyki 16,1 lat w grupie PROF. oraz 7,9 lat w grupie OD, mediana czasu trwania przerwy w profilaktyce 3,2 roku
Liczba ośrodków	b/d (Irlandia, Wielka Brytania, Francja, Szwecja)	b/d (Kanada, Francja, Irlandia, Holandia, Polska, Wielka Brytania)	18 (Europa)	50 (Włochy)	b/d	1 (Dania)
Kryteria selekcji osób, podlegających rekrutacji do badania	Chorzy na ciężką hemofilię w wieku 20-35 lat	Chorzy na ciężką hemofilię A lub B w wieku od 18 do 25 lat	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	Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, którzy zmienili terapię na profilaktykę i kontynuowali ją przez co najmniej 2 lata, bez inhibitora	Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, urodzeni w latach 1970-1980	Chorzy na ciężką hemofilię A lub B, urodzeni w latach 1970-1980

	<i>Noone 2011</i>	<i>Noone 2013</i>	<i>Schramm 2002 (wraz z publikacją Royal 2002)</i>	<i>Tagliaferri 2008</i>	<i>Van Dijk 2005</i>	<i>Fischer 2001b</i>
<b>Charakterystyka grupy osób badanych</b>	<p>Chorzy na ciężką hemofilię, nie podano informacji jaki odsetek stanowili chorzy na hemofilię B</p> <p>Dorośli, 20-35 lat (średnia 27,5 lat)</p> <p>Liczba chorych PROF: b/d</p> <p>Liczba chorych OD: b/d</p> <p>Analizowano dane z 80 kwestionariuszy</p>	<p>Chorzy na ciężką hemofilię A lub B</p> <p>Dorośli, 18-35 lat (średnia 26-28 lat), HB 8,5%</p> <p>Liczba chorych PROF: 15</p> <p>Liczba chorych OD: 26</p>	<p>Chorzy na umiarkowaną lub ciężką hemofilię A lub B</p> <p>Mieszana, średnia wieku 35,8 lat (zakres 11-83), ciężka hemofilia 83,6%, HB, 16,5%</p> <p>Liczba chorych PROF: 335</p> <p>Liczba chorych OD: 670</p>	<p>Chorzy na ciężką hemofilię A lub B</p> <p>Mieszana, średnia wieku 28,0 lat (zakres: 13 do 76), średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 23,6 lat, HB 9,5%, Dorośli, średnia wieku 33 lata (zakres: 23 do 76), średnia wieku w momencie rozpoczęcia profilaktyki 30 lat, HB 8,0%</p> <p>Liczba chorych PROF: 84<sup>^</sup></p> <p>Liczba chorych OD: 84<sup>^</sup></p>	<p>Chorzy na ciężką hemofilię A lub B</p> <p>Dorośli, mediana wieku 26,2-26,5 lat, ciężka, b/d o liczbie chorych na hemofilię B</p> <p>Liczba chorych PROF: 52</p> <p>Liczba chorych OD: 28</p>	<p>Chorzy na ciężką hemofilię A lub B</p> <p>Dorośli, mediana wieku 23,4 lat, ciężka, HB b/d o liczbie chorych na hemofilię B</p> <p>Liczba chorych PROF: 15</p> <p>Liczba chorych OD: 11</p>
<b>Opis utraty chorych z badania</b>	b/d	b/d	b/d	b/d	<p>Kohorta duńska, wykluczono 10 chorych 31,3%<sup>^^</sup>,</p> <p>Kohorta holenderska: wykluczono 14 chorych 19,4%<sup>^^^</sup></p>	b/d

	Noone 2011	Noone 2013	Schramm 2002 (wraz z publikacją Royal 2002)	Tagliaferri 2008	Van Dijk 2005	Fischer 2001b
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia – skala EQ-5D</li> <li>• Częstość występowania krwawień</li> <li>• Występowanie „stawu docelowego”</li> <li>• Ograniczenie mobilności</li> <li>• Roczna liczba dni absencji w pracy</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia – skala EQ-5D</li> <li>• Częstość występowania krwawień</li> <li>• Występowanie „stawu docelowego”</li> <li>• Liczba stawów ze zmniejszoną mobilnością</li> <li>• Częstość występowania bólu</li> <li>• Operacja lub inny inwazyjny zabieg</li> <li>• Wymiar zatrudnienia</li> <li>• Liczba utraconych dni w szkole/pracy</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia – skala SF-36</li> <li>• Częstość występowania krwawień</li> <li>• Wizyty u lekarza rodzinnego</li> <li>• Liczba wizyt w centrum leczenia hemofilii</li> <li>• Czas trwania i częstość hospitalizacji</li> <li>• Absencja w pracy</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia – skala VAS</li> <li>• Jakość życia – skala EQ-5D</li> <li>• Częstość występowania krwawień</li> <li>• Ocena ortopedyczna</li> <li>• Wynik w skali Pettersson</li> <li>• Częstość hospitalizacji, wizyt w centrum leczenia hemofilii</li> <li>• Liczba wizyt u ortopedy</li> <li>• Liczba cykli fizjoterapii</li> <li>• Częstość wykonywania badań</li> <li>• Liczba utraconych dni w szkole/pracy</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość występowania krwawień</li> <li>• Wynik kliniczny</li> <li>• Wyniki w skali Pettersson</li> </ul>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość występowania krwawień</li> <li>• Wyniki w skali Pettersson</li> </ul>
<b>Sponsor</b>	b/d	b/d	Aventis Behring	b/d	b/d	Grant z University Medical Center, Utrecht, Bayer

\*w badaniu przedstawiono dane dla chorych stosujących profilaktykę przez 100% czasu, 50-99% czasu, 1-50% czasu, uwzględniono dane dla chorych leczonych cały czas przy pomocy profilaktyki;

\*\*w badaniu przedstawiono dane dla chorych stosujących profilaktykę przez 100% czasu, <50% czasu, ≥50% czasu, uwzględniono dane dla chorych leczonych cały czas przy pomocy profilaktyki;

\*\*\*w badaniu chorzy mogli zmienić terapię na profilaktykę w wieku co najmniej 10 lat lub wieku co najmniej 18 lat, uwzględniono dane ogółem dla obu grup oraz dla chorych zmieniających terapię w wieku co najmniej 18 lat

^w tym populacja dorosłych 54

^^ w tym 12,5% z powodu długotrwałej aktywności inhibitora, 3,1% znaczącego schorzenia, 3,1% zbyt późnego zgłoszenia, 9,3% nie wystarczających informacji, 3,1% nie stosowania profilaktyki

^^^ w tym: 6,9% z powodu długotrwałej aktywności inhibitora, 1,4% znaczącego schorzenia, 8,3% nie wystarczających informacji, 2,8% nie stosowania profilaktyki

Źródło: opracowanie własne



## 11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 95.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
AHCDC 1995 [84]	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada
Au 2011 [85]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące leczenia hemofilii w Hong Kongu
Carcao 2004 [86]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
Collins 2013 [87]	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne UKHCDO
Coppola 2008 [88]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
Coppola 2012 [89]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do przeglądu
Glampaolo 2011 [90]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny
Iorio 2011 [91]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny w którym uwzględniono jedynie jedno badanie dotyczące zastosowania czynnika krzepnięcia IX jednak nie rekombinowanego
Johansen 2013 [92]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do przeglądu
Lillcrap 2010 [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
Manco-Johnson 2010 [94]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
Mathew 2004 [95]	Niewłaściwa metodyka	Opis materiałów ze spotkania dotyczącego stosowania czynników krzepnięcia u chorych na hemofilię B
Noone 2013 [96]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny
Peterson 2001 [97]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku z niesystematycznym przeglądem literatury
Pouplard 2009 [98]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny
Rodriguez 2004 [99]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny
Rossi 2011 [100]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący wyników operacji u chorych na hemofilię
Santagostino 2010 [101]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
White 1998 [102]	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań dotyczących stosowania rFIX nie będące przeglądem systematycznym
White 1997 [103]	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań dotyczących stosowania rFIX nie będące przeglądem systematycznym

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 96.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II i III etap\***

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Ahnstrom 2004</i> [104]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu u chorych na hemofilię B stosowano czynniki krzepnięcia IX, nie podano jednak informacji jaki rodzaj (rekombinowane czy osoczopochodne), nie porównywano również profilaktyki względem leczenia na żądanie
<i>Alexander 2012</i> [105]	Niewłaściwa interwencja	Prospektywne badanie jednoramienne, w badaniu nie podano jaki rodzaj czynnika krzepnięcia stosowano (osoczopochodny czy rekombinowany).
<i>Astermark 1999</i> [106]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy na hemofilię B stosowali różne rodzaje pdFIX lub koncentrat ludzkich czynników zespołu protrombiny w ramach profilaktyki
<i>Auerswald 2013</i> [107]	Niewłaściwa interwencja	Czynnik krzepnięcia stosowany w ramach profilaktyki okołoperacyjnej.
<i>Aznar 2000</i> [108]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię A i B, wyniki przedstawiono łącznie
<i>Aznar 2012</i> [109]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące stosowania terapii na żądanie u chorych na hemofilię A i B, nie podano informacji jaki rodzaj czynnika krzepnięcia był stosowany u chorych
<i>Bardin 1990</i> [110]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne dotyczące zastosowania czynnika krzepnięcia podczas operacji.
<i>Bernardi 2009</i> [111]	Niewłaściwa interwencja	Celem badania było porównanie objawów krwawienia u chorych z niedoborem czynnika VII i hemofilią B, nie wskazano jaki rodzaj czynników krzepnięcia był stosowany (osoczopochodne czy rekombinowane).
<i>Biss 2008</i> [112]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące leczenia profilaktycznego hemofilii w Kanadzie, chorzy na hemofilię B stosowali czynniki krzepnięcia IX jednak nie podano informacji jaki rodzaj (osoczopochodne czy rekombinowane).
<i>Bjorkman 2001</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w którym oceniano wyłącznie punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki.
<i>Blanchette 2003</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Badanie ankietowe, w którym przedstawiono dane odnośnie stosowania leczenia profilaktycznego w Ameryce Północnej, nie oceniano skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii.
<i>Bullinger 2008</i> [115]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące oceny jakości życia u dzieci chorych na hemofilię, nie wskazano jaki rodzaj czynników krzepnięcia był stosowany (osoczopochodne czy rekombinowane).
<i>Chang 2007</i> [116]	Niewłaściwa interwencja	U chorych zastosowano pojedynczą dawkę leku i oceniono parametry farmakokinetyczne następnie chorzy byli monitorowani przez 6 m-cy, nie podano informacji czy lek był nadal stosowany w tym czasie a jeśli był to jak często.
<i>Chittur 2009</i> [117]	Niewłaściwa interwencja	Dane rejestrowe dotyczące występowania inhibitora u chorych na hemofilię B, chorzy stosowali zarówno rekombinowane jak również osoczopochodne czynniki krzepnięcia, nie analizowano danych w zależności od stosowanego czynnika krzepnięcia, nie analizowano danych w zależności od stosowania leku w ramach profilaktyki lub leczenia na żądanie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Chowdary 2001</i> [118]	Niewłaściwa interwencja	Badanie nie dotyczy zastosowania produktu BeneFIX® w pierwotnej ani wtórnej profilaktyce krwawień, badanie oceniające stabilność i sterylność produktu BeneFIX® u 6 chorych przyjętych do szpitala w celu wykonania operacji lub z powodu krwawienia o ciężkim nasileniu. Nie można określić wieku chorych.
<i>Cuthbert 1992</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano parametrów dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa czynników krzepnięcia.
<i>De Podesta 2011</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło jedynie 4 chorych na hemofilię B.
<i>DiMichele 2000</i> [122]	Niewłaściwa interwencja	Nie podano informacji jaki rodzaj czynników krzepnięcia stosowali chorzy na hemofilię B
<i>DiMichele 2002</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	Badanie rejestrowe dotyczące występowania inhibitora i wywoływania tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A i B, u chorych na hemofilię B stosowano różne rodzaje czynników krzepnięcia jednak nie przedstawiono oddzielnych wyników w zależności od rodzaju stosowanego czynnika krzepnięcia
<i>DiMichele 2009</i> [123]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy na hemofilię B stosowali różne rodzaje czynników krzepnięcia, nie przedstawiono wyników w podziale na rodzaj stosowanego czynnika krzepnięcia, sposób przedstawienia danych nie pozwala jednoznacznie określić czy czynniki krzepnięcia stosowano w ramach profilaktyki czy leczenia na żądanie
<i>DiMichele 2014</i> [121]	Niewłaściwa populacja	Niewłaściwa populacja, w badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię A i B wyniki przedstawiono łącznie
<i>Djulfbegović 1996</i> [125]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy, badanie dotyczyło zastosowania osoczopochodnego czynnika krzepnięcia przed zabiegiem usunięcia zęba
<i>Dodd 2012</i> [126]	Niewłaściwa interwencja	Badanie którego celem było porównanie schematów profilaktyki stosowanych u dzieci chorych na hemofilię A oraz B, w badaniu uczestniczyło 9 chorych na hemofilię B, nie wskazano jaki rodzaj czynników krzepnięcia był stosowany przez chorych (osoczopochodne czy rekombinowane)
<i>Ehrenforth 1992</i> [127]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali koncentrat czynników zespołu protrombiny lub czynnik krzepnięcia IX wyniki analizowano łącznie.
<i>Evans 2002</i> [128]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyło jedynie 4 chorych na hemofilię B
<i>Ewenstein 2002</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wyłącznie parametry farmakokinetyczne
<i>Fischer 2001</i> [133]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące stosowania się do schematu terapeutycznego chorych na hemofilię A lub B, wyniki dla chorych na hemofilię A i B przedstawiono łącznie, wyniki dotyczyły chorych, którzy stosowali profilaktykę a następnie przegrali jej stosowanie czasowo lub na stałe
<i>Fischer 2002a</i> [130]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące porównania zastosowania wysokich i niskich dawek czynników krzepnięcia w ramach profilaktyki, nie przedstawiono informacji jaki rodzaj czynników krzepnięcia był stosowany (osoczopochodne czy rekombinowane).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Fischer 2002b</i> [132]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię A i B, wyniki przedstawiono łącznie
<i>Fischer 2003</i> [131]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię A i B, wyniki przedstawiono łącznie.
<i>Funk 1998</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło tylko dwóch chorych na hemofilię B, badanie dotyczyło różnych momentów rozpoczęcia profilaktyki (3 r.ż. vs 5 r.ż.)
<i>Gjerset 1994</i> [135]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji chorych na różne zaburzenia krzepnięcia w tym hemofilię B, kryterium włączenia do badania było zdiagnozowania zakażenia wirusem HIV, nie wskazano, czy w badaniu uczestniczyły dzieci.
<i>Goldsmith 1992</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy, czynniki krzepnięcia stosowano w ramach profilaktyki okołoperacyjnej
<i>Gringeri 2003a</i> [139]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię A.
<i>Gringeri 2003b</i> [138]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię A.
<i>Gringeri 2004</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono dodatkowe wyniki do badania obejmującego chorych na hemofilię A oraz rozważano czy zastosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia jest warte dodatkowych kosztów.
<i>Haase 2002</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny.
<i>Hampton 1993</i> [141]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy, w badaniu oceniano farmakokinetykę i aktywność czynnika
<i>Hewson 2010</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.
<i>Ho 1995</i> [143]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy, badanie dotyczy profilaktyki okołoperacyjnej
<i>Hoots 2003</i> [144]	Niewłaściwa interwencja	U chorych osoczopochodny czynnik krzepnięcia stosowano jako profilaktykę okołozabiegową lub po urazach.
<i>Ljung 2013</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Kamiya 1995</i> [145]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie podano informacji jaki rodzaj czynnika krzepnięcia był stosowany
<i>Katz 1996</i> [146]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące częstości występowania inhibitorów u chorych na hemofilię B, chorzy stosowali głównie koncentrat czynników zespołu protrombiny.
<i>Kim 1992</i> [147]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali osoczopochodny czynnik krzepnięcia jako leczenie na żądanie.
<i>Kisker 2003</i> [148]	Niewłaściwa metodyka	Oceniano dawkę potrzebną do uzyskania profilaktycznego poziomu 2% oraz parametry farmakokinetyczne i koszt terapii.
<i>Klamroth 2010</i> [149]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyło tylko 8 chorych na hemofilię B z czego 2 stosowało profilaktykę, średnia wieku tych chorych wynosiła 32 lata, nie podano informacji jaki rodzaj czynników krzepnięcia stosowali chorzy, a wyniki nie były analizowane w podziale na chorych stosujących profilaktykę i leczenie na żądanie



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Klukowska 2008</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Spośród 25 chorych włączonych do badania tylko 4 stosowało lek w ramach profilaktyki, pozostali stosowali go jako leczenie na żądanie, badanie dotyczyło dzieci poniżej 6 r.ż.
<i>Kreuz 1998</i> [152]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło jedynie 3 chorych na hemofilię B.
<i>Kreuz 1999</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło jedynie 3 chorych na hemofilię B.
<i>Liesner 1996</i> [153]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące profilaktyki u chorych na hemofilię A i B, uczestniczył jedynie jeden chory na hemofilię B.
<i>Linden 2003</i> [154]	Niewłaściwa metodyka	Badanie populacyjne dotyczące stosowania czynników krzepnięcia, nie oceniano ich skuteczności i/lub bezpieczeństwa.
<i>Lindvall 2012</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło jedynie 2 chorych na hemofilię B.
<i>Lissitchov 2013</i> [156]	Niewłaściwa interwencja	Badanie w którym chorzy otrzymali pojedynczą infuzję czynników krzepnięcia, badanie dotyczyło farmakokinetyki
<i>Ljung 2000</i> [157]	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych na hemofilię A i B, dane rejestrowe nie oceniano skuteczności i/lub bezpieczeństwa czynników
<i>Lofqvist 1997</i> [159]	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych na hemofilię A i B.
<i>Luu 2004</i> [160]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące zastosowania zespołu czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VII (produkt FEIBA).
<i>Mannucci 1990</i> [161]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy, w badaniu nie porównywano profilaktyki i leczenia na żądanie
<i>Mansouritorghabeh 2009</i> [162]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy, w badaniu przedstawiono wyłącznie wyniki dla leczenia na żądanie
<i>Martinowitz 2012</i> [164]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane porównujące produkty IB1001 i BeneFIX®, porównywano farmakokinetykę obu leków, u chorych zastosowano pojedynczą dawkę każdego z leków, w fazie długookresowej w której stosowano profilaktykę stosowano jedynie IB1001.
<i>Martinowitz 2013</i> [163]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące zastosowania fuzyjnego czynnika krzepnięcia (czynnik IX i albumina).
<i>Miners 1998</i> [166]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące skuteczności i efektywności kosztowej profilaktyki przy zastosowaniu czynników krzepnięcia, nie wskazano jakie rodzaje czynników krzepnięcia były stosowane u chorych na hemofilię B (osoczo pochodne czy rekombinowane).
<i>Miners 1999</i> [165]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy, badanie jednoramienne z wyodrębnieniem wyników ze względu na nasilenie hemofilii
<i>Nagel 2011</i> [167]	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym nie określono jaki rodzaj czynnika krzepnięcia był stosowany (osoczo pochodny czy rekombinowany), wyniki dla profilaktyki i leczenia na żądanie przedstawiono łącznie
<i>Naraine 2002</i> [168]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca oceny stanów użyteczności
<i>Negrler 2011</i> [169]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy, w badaniu zastosowano tylko 3 dawki czynnika

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Nilsson 1992</i> [170]	Niewłaściwa interwencja	Badanie opisujące doświadczenia szwedzkie w profilaktyce stosowanej u chorych na hemofilię A i B, chorzy na hemofilię B stosowali czynnik krzepnięcia IX lub koncentrat wszystkich ludzkich czynników zespołu protrombiny, wyniki przedstawiono łącznie.
<i>Olivieri 2012</i> [171]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 5 chorych na hemofilię B, jedynie 4 stosowało profilaktykę, wyniki dla profilaktyki i leczenia na żądanie przedstawiono łącznie
<i>Parquet 1999</i> [172]	Niewłaściwa interwencja	U chorych nie stosowano terapii w ramach profilaktyki, chorzy stosowali osoczopochodny czynnik krzepnięcia, nie oceniano częstości występowania krwawień, a jedynie częstość występowania inhibitora
<i>Perez-Garrido 2012</i> [173]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, pdFIX stosowany w ramach profilaktyki okołoperacyjnej.
<i>Petrini 2001</i> [174]	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych na hemofilię A i B.
<i>Poon 1995</i> [175]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wyłącznie parametry farmakokinetyczne.
<i>Powell 2013</i> [176]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczy <i>recombinant factor IX-Fc fusion protein</i> (rFIXFc) nie będącego interwencją badaną.
<i>Puetz 2013</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano czynniki wpływające na częstość występowania inhibitora, nie analizowano wyników w zależności od rodzaju stosowanego czynnika krzepnięcia
<i>Quintana-Molina 2004</i> [178]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące profilaktyki okołoperacyjnej u chorych na hemofilię A lub B z inhibitorem.
<i>Quon 2011</i> [179]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące zastosowania czynników krzepnięcia w profilaktyce okołoperacyjnej
<i>Ragni 2002</i> [180]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące zastosowania produktu BeneFIX® w profilaktyce okołoperacyjnej
<i>Recht 2011</i> [181]	Niewłaściwa populacja	Tylko jeden chory stosował profilaktykę w odniesieniu do pozostałych chorych nie można stwierdzić jaki schemat terapeutyczny u nich stosowano
<i>Rocca 2011</i> [182]	Niewłaściwa metodyka	Badanie ankietowe dotyczące dawkowania rFIX u chorych na hemofilię B we Włoszech, nie oceniano skuteczności i/lub bezpieczeństwa.
<i>Ruiz-Saez 2005</i> [183]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące porównania pdFIX (AIMAFIX DI) i koncentratu zespołu protrombiny, badanie randomizowane skrzyżowane, chorzy otrzymali po jednej dawce każdego z leków a następnie większość 10 z 12 chorych kontynuowała stosowanie jednego z leków w ramach terapii na żądanie.
<i>Santagostino 1997</i> [184]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie podano informacji czy pdFIX stosowany był w ramach profilaktyki czy leczenia na żądanie, jednak wskazano, że w czasie roku u 7 chorych na hemofilię B wykonano 55 infuzji leku co wskazuje, że jest to za mała liczba infuzji aby leczenie można określić jako profilaktykę. Badanie nie dotyczy porównania profilaktyki i leczenia na żądanie.
<i>Santagostino 2012</i> [185]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące zastosowania fuzyjnego czynnika krzepnięcia (czynnik IX i albumina).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Santagostino 2013</i> [186]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące zastosowania fuzyjnego czynnika krzepnięcia (czynnik IX i albumina).
<i>Sartori 1991</i> [187]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące rozpowszechnienia infekcji wirusem HIV u chorych na zaburzenia krzepliwości krwi, u chorych stosowano różne rodzaje czynników krzepnięcia w tym również koncentrat kompleksu protrombiny, nie przedstawiono wyników w podziale ze względu na rodzaj stosowanej terapii.
<i>Saulyte 2013</i> [188]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyli jedynie 2 chorych na hemofilię B, badanie dotyczy porównania profilaktyki leczenia na żądanie jednak tylko u dzieci.
<i>Scalone 2006</i> [189]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię A.
<i>Shafer 2013</i> [190]	Niewłaściwa interwencja	Dodatkowa publikacja do badania <i>Valentino 2014</i> , wyniki analizowano jedynie dla chorych stosujących leczenie na żądanie
<i>Shapiro 1995</i> [191]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące zastosowania koncentratu czynnika VII oraz produktu Bebulin VH (koncentrat czynnika IX, II, X i VII).
<i>Shapiro 1996</i> [193]	Niewłaściwa interwencja	Opis wyników dwóch badań w pierwszym dniu pdFIX stosowano na żądanie, a w drugim jako profilaktyka okołoperacyjna.
<i>Shapiro 1997</i> [194]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczyło profilaktyki okołoperacyjnej, uczestniczyli w nim głównie dorośli.
<i>Shapiro 2012</i> [192]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli jedynie dorośli chorzy, badanie dotyczy porównania dawek <i>recombinant factor IX-Fc fusion protein</i> (rFIXFc)
<i>Shirahata 2011</i> [195]	Niewłaściwa metodyka	Analiza czynników wpływających na występowanie inhibitora u chorych na hemofilię, w badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię A i B, w przypadku danych przedstawionych w podziale ze względu na rodzaj stosowanego czynnika krzepnięcia (osoczopochodne vs rekombinowane) wyniki przedstawiono łącznie dla chorych na hemofilię A i B.
<i>Siegmund 2010</i> [196]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy, badanie dotyczyło porównania profilaktyki i leczenia na żądanie, jednak liczebność chorych w grupach była niższa niż 5
<i>Steen Carlsson 2003</i> [197]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy na hemofilię A lub B stosujący czynniki krzepnięcia na żądanie lub w ramach profilaktyki pierwotnej, nie określono jaki rodzaj FIX był stosowany (osoczopochodne czy rekombinowane).
<i>Tagliaferri 2012</i> [198]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące naturalnego przebiegu choroby u chorych na łagodną postać hemofilii A lub B.
<i>Thomas 1994</i> [199]	Niewłaściwa populacja	W badaniu mogli uczestniczyć chorzy od 16. roku życia, nie przedstawiono szczegółowych danych odnośnie wieku uczestników badania, przyjęto założenie że populacja obejmuje dorosłych, badanie dotyczy porównania pdFIX i koncentratu kompleksu protrombiny.
<i>Uprichard 2012</i> [200]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy, badanie dotyczy profilaktyki okołoperacyjnej.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>van der Berg 2002</i> [201]	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono łącznie wyniki dla chorych na hemofilię A i B, porównanie wyników ze względu na wiek rozpoczęcia profilaktyki, 4,6 vs 4,0 vs 3,9 lat.
<i>Warrier 1995</i> [203]	Niewłaściwa interwencja	Lek stosowany w ramach profilaktyki okołozabiegowej lub w przypadku urazu, wyniki analizowano łącznie
<i>Warrier 1997</i> [202]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczyło wywoływania tolerancji immunologicznej, w badaniu chorzy stosowali różne rodzaje interwencji zarówno przez wystąpieniem inhibitora jak również w celu jego eliminacji, nie można wyodrębnić wyników spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.
<i>Webert 2012</i> [204]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, którego celem była ocena częstości występowania inhibitora przeciwko FVIII i FIX, nie wskazano jaki rodzaj FIX był stosowany u chorych (osoczowe czy rekombinowane).
<i>Windyga 2013</i> [206]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczyło zastosowania innego niż BeneFIX rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (Bax326 - nonakog gamma).
<i>Windyga 2013a</i> [205]	Niewłaściwa interwencja	Dodatkowa publikacja do badania <i>Windyga 2013</i>
<i>Witmer 2011</i> [207]	Niewłaściwa populacja	Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych na hemofilię A i B.
<i>Wu 2011</i> [208]	Niewłaściwa interwencja	U chorych na hemofilię B stosowano koncentrat czynników zespołu protrombiny.
<i>Yamamoto 1997</i> [209]	Niewłaściwa metodyka	Badanie na komórkach pobranych od 6 chorych na hemofilię B.
<i>Yang 2004</i> [210]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczyło dorosłych kobiet z zaburzeniami krzepnięcia 3 nosicielki i 2 chore na hemofilię B.
<i>Yang 2012</i> [211]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne produkt BeneFIX® stosowany w ramach leczenia na żądanie.
<i>Yee 2002</i> [212]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące zastosowania profilaktyki u chorych na hemofilię A i B, wyniki dla obu grup przedstawiono łącznie, porównywano wyniki ze względu na wiek rozpoczęcia profilaktyki 1,2 vs 4 lata
<i>Yilmaz 2010</i> [213]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczyło zastosowania kwasu traneksamowego i kwasu fibrynowego.
<i>Zanon 2000</i> [214]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczyło zastosowania czynników krzepnięcia w profilaktyce okołozabiegowej.
<i>Zhubl 2009</i> [215]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu uczestniczyli chorzy na hemofilię A i B, stosowano u nich głównie świeże mrożone osocze, krótoprecypitat a jedynie okazjonalnie koncentraty czynników krzepnięcia.

\*przyczyny wykluczeń dla etapu II i III przedstawiono łącznie, ponieważ analizowano te same abstrakty, a część badań spełniała kryteria włączenia do obu etapów

Źródło: opracowanie własne



**Tabela 97.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Alexander 2012</i> [216]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji dzieci
<i>Antunes 2013</i> [217]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczy produktu leczniczego FEIBA (zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII)
<i>Aznar 2000</i> [218]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla profilaktyki i leczenia na żądanie przedstawiono łącznie
<i>Balkan 2005</i> [219]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w którym wyniki dotyczyły wyłącznie parametrów biochemicznych
<i>Brand 2009</i> [220]	Niewłaściwa metodyka	Rejestr, wyniki przedstawiono w podziale na rodzaj hemofilii, a nie rodzaj leczenia
<i>Capaci 2010</i> [221]	Brak dostępu	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji, podjęto próbę uzyskania dostępu do pełnego tekstu publikacji poprzez Bibliotekę Narodową jednak nie jest ona dostępna w żadnej z europejskich bibliotek, skontaktowano się również z autorem publikacji oraz redakcją czasopisma, w którym został wydany artykuł jednak nie uzyskano odpowiedzi
<i>Feldman 2011</i> [222]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji dzieci
<i>Fischer 2001</i> [223]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki w badaniu analizowano w podziale na dekady, w których leki były stosowane
<i>Giampaolo 2011</i> [224]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano częstość stosowania poszczególnych czynników krzepnięcia
<i>Gringeri 2004</i> [225]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji dzieci
<i>Gupta 2013</i> [226]	Niewłaściwa populacja	W badaniu dane dla profilaktyki dotyczyły wyłącznie dzieci, natomiast dane dla leczenia na żądanie głównie dorosłych
<i>Harper 2003</i> [227]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca audytu kosztów leczenia hemofilii
<i>Hilberg 2009</i> [228]	Niewłaściwa metodyka	Opis metodyki badania
<i>Hoots 2008</i> [229]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy na hemofilię A
<i>Jackson 2014</i> [230]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy wyłącznie chorych na hemofilię B, włączone w III etapie analizy
<i>Kavakli 1997</i> [231]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji dzieci
<i>Khawaji 2011</i> [232]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wyniki analizowano podziale względem wieku, w którym rozpoczęto stosowanie profilaktyki
<i>Klukowska 2008</i> [233]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji dzieci
<i>Konkle 2007</i> [234]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczy stosowania czynnika VIIa u chorych z HA lub HB i inhibitorem
<i>Krasuska 2012</i> [235]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji dzieci
<i>Lindvall 2012</i> [236]	Niewłaściwy komparator	Oceniano jedynie wyniki dla profilaktyki, nie oceniano wyników dla leczenia na żądanie
<i>Lissitchkov 2013</i> [237]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczyło farmakokinetyki
<i>Ljung 2013</i> [238]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Martinowitz 2013</i> [239]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące zastosowania fuzyjnego czynnika krzepnięcia (czynnik IX i albumina), przedstawiono opis metodyki badania i wstępne wyniki, których nie można wykorzystać
<i>McLaughlin 2014</i> [240]	Niewłaściwa metodyka	Badanie którego celem było porównanie bólu u chorych na hemofilię w zależności od stosowania się do zaleceń odnośnie terapii
<i>Miners 1998</i> [241]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie porównywano profilaktyki i leczenia na żądanie
<i>Morfini 2007</i> [242]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczy czynnika VIIa u chorych z HA lub HB i inhibitorem
<i>Naraine 2002</i> [243]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca oceny stanów użyteczności
<i>Olivieri 2012</i> [244]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla profilaktyki i na żądanie przedstawiono łącznie
<i>Panicker 2003</i> [245]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji dzieci
<i>Ranta 2012</i> [246]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji dzieci
<i>Richards 2007</i> [247]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano dane odnośnie przyczyn przerwania terapii, nie analizowano danych klinicznych podano jedynie informację, że u 16% chorych, którzy zaprzestali stosowania profilaktyki nie występowały dalsze krwawienia do stawów.
<i>Rodriguez-Merchan 1997</i> [248]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla chorych stosujących leczenie na żądanie vs leczenia na żądanie z dodatkowym okresem profilaktyki w trakcie terapii
<i>Ruiz-Saez 2005</i> [249]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące porównania pdFIX i koncentratu zespołu protrombiny, w badaniu chorzy otrzymali po jednej dawce każdego z leków a następnie kontynuowali stosowanie leków w ramach leczenia na żądanie
<i>Saulyte 2013</i> [250]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji dzieci
<i>Serban 2012</i> [251]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie porównywano profilaktyki i leczenia na żądanie
<i>Shafer 2013</i> [252]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Valentino 2014</i> , wyniki analizowano jedynie dla chorych stosujących leczenie na żądani
<i>Shapiro 2014</i> [253]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja dotycząca stosowania rVIIa
<i>Slegmund 2010</i> [254]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące porównania profilaktyki i leczenia na żądanie, jednak liczebność chorych w grupach była niższa niż 5 osób
<i>Stasyshyn 2014</i> [255]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczy produktu leczniczego FEIBA (zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII)
<i>Su 2007</i> [256]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano zmianę ruchomości stawów w zależności od wyjściowego stanu chorego (w normie vs poza granicą normy)
<i>Tusell 2002</i> [257]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania Aznar 2000, łączne wyniki dla profilaktyki i leczenia na żądanie
<i>Valentino 2009</i> [258]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja dotycząca stosowania FEIBA (zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII) w ramach profilaktyki

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Valentino 2014</i> [259]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy wyłącznie chorych na hemofilię B, włączone w III etapie analizy
<i>von der Weid 2010</i> [260]	Niewłaściwa metodyka	Rejestr, dane przedstawione w podziale na rodzaj hemofilii a nie rodzaj leczenia
<i>Windyga 2005</i> [262]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Windyga 2013</i> [263]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy wyłącznie chorych na hemofilię B
<i>Windyga 2013a</i> [261]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy wyłącznie chorych na hemofilię B

## 11.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 98.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 99.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 100.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 101.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych**

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE**

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

**Dobór próby**

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta \*
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- b) ustrukturyzowany wywiad \*
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak \*
- b) nie

**Porównywalność**

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) \*
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) \*

**Punkt końcowy**

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem \*
- b) odwołanie do dokumentacji \*
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono



- 2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
- tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*
  - nie
- 3) Poprawność obserwacji kohort
- pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych \*
  - małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > \_\_\_\_ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych \*
  - < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
  - nie określono

**Tabela 102.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (-1)</li> <li>– umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 103.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



---

## 11.9. Dane dla pdFIX nieuwzględnione w zestawieniu

W zestawieniu dla badań dotyczących zastosowania pdFIX uwzględniono punkty końcowe zbliżone do tych raportowanych dla rFIX. Pozostałe wyniki zostały zamieszczone w poniższych podrozdziałach.

### 11.9.1. Ocena skuteczności

Tabela 104.  
Częstość występowania krwawień (liczba zdarzeń)

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	n (%) zdarzeń	N zdarzeń
Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka	Krwawienia wymagające włączenia leczenia na żądanie	min. 26	pdFIX (Haemonine®)	11 <sup>###</sup> (40,7)	27
Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka	Krwawienia o łagodnym nasileniu	min. 26		17 (63,0)	27
Serban 2012 (część CUP), Prosp./eksp.			16 do 58		18 (28,6)	63
Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka	Krwawienia o umiarkowanym nasileniu	min. 26		10 (37,0)	27
Serban 2012 (część CUP), Prosp./eksp.			16 do 58		32 (50,8)	63
Serban 2012 (część CUP), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka	Krwawienia o ciężkim nasileniu	16 do 58		11 (17,5)	63
Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka	Krwawienia wymagające włączenia leczenia na żądanie o łagodnym nasileniu	min. 26		4 (36,4)	11
		Krwawienia wymagające włączenia leczenia na żądanie o umiarkowanym nasileniu		7 (63,6)	11	
Mauser-Bunschoten 2011, Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka (23% chorych)	Epizody drobnych krwawień, które udało się powstrzymać trzema wlewami leku	161	pdFIX (Nonafact®)	43 (2,6)	1617

###krwawienia opanowane jedną (9 krwawień) lub dwiema dawkami pdFIX; żaden z chorych nie wymagał włączenia leczenia innymi, alternatywnymi preparatami czynnika IX  
Źródło: opracowanie własne

### 11.9.2. Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *Gascoigne 2004* w przypadku bezpieczeństwa wirusowego, u 90 chorych (78,9%) przeprowadzono przynajmniej jeden test any-HIV w ciągu trwania leczenia u żadnego z nich nie wykryto serokonwersji. Dostępne wyniki any-HAV IgG w czasie stosowania pdFIX wskazywały, że u 5 z 6 chorych, wyniki zmieniły się z seronegatywnych na seropozytywne. Ponieważ wyniki pozyskano krótko po podaniu szczepienia HAV, uznano, że są one niezwiązane z podawanym pdFIX. Ponadto, wyniki dotyczące serokonwersji dla anty-HBs były dostępne dla 4 chorych, we wszystkich przypadkach wystąpiła ona krótko po podaniu szczepienia HBV, dlatego uznano, że wyniki te nie są związane z podawanym pdFIX. Innych serokonwersji nie wykryto. W zakresie HCV u 20 chorych, którzy byli seronegatywni przed stosowaniem pdFIX Replenine® u 16 chorych przeprowadzono przynajmniej jeden test any-HCV, wśród nich u 1 osoby wykryto przeciwciała HCV. Ponieważ chory ten urodził się w 1967 roku uznano, że jest to wynik stosowania innych produktów (przed rokiem 1985), a wcześniej stosowane analizy dostarczyły wynik fałszywie negatywny. Innych serokonwersji nie wykryto. Dane dla parwowirusa B19 były niedostępne.

Tabela 105.

Częstość występowania pozytywnych oraz negatywnych wyników markerów wirusowych u chorych leczonych pdFIX (Replene®)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Marker wirusa	Wyniki przed leczeniem pdFIX <sup>^</sup>			Wyniki podczas leczenia pdFIX <sup>^^</sup>		
				Nn <sup>*</sup>	Poz <sup>*</sup>	Neg <sup>*</sup>	Nn	Poz	Neg
Gascolgne 2004, Retro. / obs. / survey	Mieszana, ciężka/umiarkowana/łagodna HB, PTP (98,2%), profilaktyka (22,8%)	2-3 lata	Anty-HIV	15	2	97	9	0	88
			Anty-HAV IgM	113	0	1	0	1	0
			Anty-HAV IgG	102	6	6	0	5	1
			HBsAg	29	1	84	13	0	71
			Anty-HBs	32	75	7	0	4	3
			Anty-HBc	70	18	26	2	0	24
			Anty-HCV	16	78	20	4	1	15
			Anty-B19 IgM	114	0	0	0	0	0
Anty-B19 IgG	114	0	0	0	0	0			

<sup>^</sup> N=114;

<sup>^^</sup>wyniki dla chorych seronegatywnych przed leczeniem pdFIX;

<sup>\*</sup>Nn-wynik nieznan, Poz-wynik pozytywny, Neg-wynik negatywny;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Lissitchkov 2011* większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych (71,4%) była o łagodnym nasileniu, a 6 (28,6%) o umiarkowanym. Jedno zdarzenie (4,8%) o umiarkowanym nasileniu uznano za ciężkie (hospitalizacja z powodu ekstrakcji zęba). 8 zdarzeń (38,1%) nie wymagało leczenia, 20 (95,2%) całkowicie rozwiązano. Tylko jedno zdarzenie pozostało nierozwiązane aż do czasu zakończenia badania (podwyższone ALT).

Tabela 106.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na stopień nasilenia (liczba zdarzeń)

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	pdFIX	
					n (%) zdarzeń	N zdarzeń
Serban 2012 (część PK), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	min. 26	pdFIX (Haemonine®)	16 (30,2)	53
		Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu			35 (66,0)	53

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana/średnia (zakres) [tygodnie]	Interwencja/ Komparator	pdFIX	
					n (%) zdarzeń	N zdarzeń
Serban 2012 (część BP), Prosp./eksp.	Mieszana, ciężka HB, PTP, profilaktyka	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	26 lub 50 dni ekspozycji na lek		2 (3,8)	53
		Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu			4 (40,0)	10
		Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu			3 (30,0)	10
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu			3 (30,0)	10

Źródło: opracowanie własne

## 12. Spis tabel

Tabela 1. Podział skaz krwotocznych .....	18
Tabela 2. Klasyfikacja hemofilii B .....	19
Tabela 3. Główne objawy hemofilii B w podziale na postaci choroby .....	23
Tabela 4. Badania przesiewowe wykonywane w hemofilii B .....	24
Tabela 5. Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii B .....	27
Tabela 6. Dawki cz. IX stosowane w pierwotnej profilaktyce u chorych na ciężką hemofilię B .....	27
Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hemofilii B .....	31
Tabela 8. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leczenia u chorych na hemofilię B .....	40
Tabela 9. Podsumowanie polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hemofilii B .....	42
Tabela 10. Podsumowanie dokumentów opublikowanych przez AOTM dotyczących finansowania leczenia u chorych na hemofilię B .....	48
Tabela 11. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	80
Tabela 12. Charakterystyka i wnioski autorów odnalezionego przeglądu systematycznego .....	84
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo rFIX – uwzględnione do porównania względem pdFIX .....	88

---

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do analizy, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pdFIX - – uwzględnione do porównania względem rFIX.....	94
Tabela 15. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy – dla porównania rFIX względem pdFIX.....	101
Tabela 16. Częstość występowania krwawień (odsetki chorych ze zdarzeniem) .....	107
Tabela 17. Częstość występowania krwawień (liczba zdarzeń).....	110
Tabela 18. Roczna oraz miesięczna częstość występowania krwawień .....	115
Tabela 19. Ogólna ocena działania leku przez badacza i/lub chorego.....	119
Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych.....	125
Tabela 21. Częstość występowania zgonów .....	129
Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w podziale na kategorie zaburzeń .....	134
Tabela 23. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	144
Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.....	147
Tabela 25. Częstość występowania inhibitora FIX.....	150
Tabela 26. Roczna częstość występowania krwawień (ABR, ang. <i>annualized bleeding rate</i> ) ogółem na podstawie badania <i>Valentino 2014</i> .....	152
Tabela 27. Roczna częstość występowania krwawień (zależnie od rodzaju krwawień) na podstawie badania <i>Valentino 2014</i> .....	153
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania <i>Valentino 2014</i> .....	154

---



---

Tabela 29. 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 <i>Valentino 2014</i> .....	155
Tabela 30. 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 <i>Valentino 2014</i> .....	156
Tabela 31. Roczna częstość występowania krwawień na podstawie badania <i>Jackson 2014</i> .....	160
Tabela 32. Liczba zajętych stawów, dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata, na podstawie badania <i>Jackson 2014</i> .....	160
Tabela 33. Ocena jakości życia w skali VAS na podstawie badania <i>Tagliaferri 2008</i> .....	164
Tabela 34. Jakość życia w skali EQ-5D na podstawie badania <i>Tagliaferri 2008</i> .....	164
Tabela 35. Roczna częstość występowania krwawień na podstawie badania <i>Tagliaferri 2008</i> .....	167
Tabela 36. Roczna częstość występowania krwawień do stawów na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	169
Tabela 37. Roczna częstość występowania krwawień do stawów na podstawie badania <i>Tagliaferri 2008</i> .....	170
Tabela 38. Roczna częstość występowania krwawień do mięśni na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	172
Tabela 39. Wynik oceny ortopedycznej na podstawie badania <i>Tagliaferri 2008</i> .....	174
Tabela 40. Wynik w skali Pettersson na podstawie badania <i>Tagliaferri 2008</i> .....	174
Tabela 41. Częstość wykonywania operacji stawów i wymiany stawu na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	176
Tabela 42. Częstość występowania bólu na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	178

---

---

Tabela 43. Roczna częstość hospitalizacji, roczna częstość wizyt w centrum leczenia hemofilii oraz liczba wizyt u lekarza ortopedy na podstawie badania <i>Tagliaferri 2008</i> .....	180
Tabela 44. Roczna częstość fizjoterapii oraz roczna częstość wykonywania badań na podstawie badania <i>Tagliaferri 2008</i> .....	182
Tabela 45. Częstość korzystania z kul na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	184
Tabela 46. Ocena ogólnej aktywności chorych na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	186
Tabela 47. Ocena szybkości chodu na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	188
Tabela 48. Ocena odsetków chorych uczęszczających do przedszkola, biorących udział w aktywnościach sportowych w szkole, kontynuujących naukę na uniwersytecie na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	190
Tabela 49. Liczba utraconych dni w szkole/pracy w ciągu roku na podstawie badania <i>Tagliaferri 2008</i> .....	192
Tabela 50. Ocena wyników w skali EQ-5D na podstawie badań <i>Noone 2013, Noone 2011</i> .....	194
Tabela 51. Zmiana wyniku w skali SF-36 na podstawie badań <i>Schramm 2002</i> (publikacja <i>Royal 2002</i> ) oraz <i>Fischer 2002</i> .....	196
Tabela 52. Zmiana wyniku w skali SF-36 – analiza w podgrupach ze względu na obecność lub brak zakażenia wirusem HIV 36 na podstawie badania <i>Schramm 2002</i> (publikacja <i>Royal 2002</i> ).....	200
Tabela 53. Częstość występowania krwawień, krwawień spontanicznych oraz krwawień spowodowanych urazem na podstawie badań <i>Szucs 1998, Noone 2011, Khoriaty 2005</i> .....	203
Tabela 54. Roczna częstość występowania krwawień oraz częstość występowania ciężkich krwawień na podstawie badań <i>Noone 2013</i> i <i>Noone 2011</i> .....	205

---

---

Tabela 55. Częstość występowania krwawień do stawów oraz nawracających krwawień do stawów na podstawie badań <i>Mondorf 2013, Noone 2013</i> oraz <i>Schramm 2002</i> .....	208
Tabela 56. Częstość występowania krwawień do stawów na podstawie badań <i>Schramm 2002</i> oraz <i>Fischer 2002</i> (publikacja <i>Fischer 2003</i> ).....	210
Tabela 57. Częstość występowania braku krwawień do stawów na podstawie badania <i>Fischer 2002</i> .....	212
Tabela 58. Roczna częstość występowania krwawień do mięśni na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	214
Tabela 59. Częstość występowania krwawienia do stawów/mięśni wymagającego podania leków przeciwbólowych na podstawie badania <i>Noone 2013</i> .....	216
Tabela 60. Częstość występowania stawu docelowego na podstawie badań <i>Noone 2013</i> oraz <i>Noone 2011</i> .....	218
Tabela 61. Wynik kliniczny na podstawie badania <i>Fischer 2002</i> (publikacja <i>Fischer 2003</i> )	220
Tabela 62. Odsetek chorych z wynikiem klinicznym równym 0 punktów na podstawie badania <i>Fischer 2002</i> .....	222
Tabela 63. Wynik w skali Pettersson na podstawie badania <i>Fischer 2002</i> (publikacja <i>Fischer 2003</i> ).....	224
Tabela 64. Odsetek chorych z wynikiem w skali Pettersson równym 0 punktów na podstawie badania <i>Fischer 2002</i> (publikacja <i>Fischer 2003</i> ) .....	224
Tabela 65. Liczba stawów ze zmniejszoną mobilnością oraz ocena ograniczenia mobilności na podstawie badań <i>Noone 2013</i> oraz <i>Noone 2011</i> .....	227
Tabela 66. Częstość występowania bólu na podstawie badań <i>Mondorf 2013</i> i <i>Noone 2013</i> .....	229
Tabela 67. Częstość wykonywania operacji i zabiegów na podstawie badań <i>Mondorf 2013, Fischer 2002, Noone 2013, Szucs 1998</i> .....	231

---

---

Tabela 68. Liczba operacji i zabiegów na podstawie badania <i>Steen Carlsson 2003</i> .....	233
Tabela 69. Liczba wizyt u lekarza rodzinnego, w centrum leczenia hemofilii, czas trwania hospitalizacji, liczba dni na oddziale intensywnej opieki medycznej na podstawie badań <i>Szucs 1998</i> i <i>Schramm 2002</i> .....	236
Tabela 70. Częstość wizyt u lekarza rodzinnego, wizyt w centrum leczenia hemofilii oraz hospitalizacji na podstawie badania <i>Schramm 2002</i> .....	238
Tabela 71. Liczba hospitalizacji ogółem (z wykluczeniem hospitalizacji związanej z zabiegami inwazyjnymi) na podstawie badania <i>Steen Carlsson 2003</i> .....	239
Tabela 72. Częstość korzystania z kul na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	240
Tabela 73. Zużycie środków rekompensujących brak pełnej sprawności spowodowanej hemofilią na podstawie badania <i>Steen Carlsson 2003</i> .....	241
Tabela 74. Ogólna ocena aktywności chorego na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	242
Tabela 75. Ocena szybkości chodu u chorych na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	244
Tabela 76. Odsetek chorych uczęszczających do przedszkola, biorących udział w aktywnościach sportowych, kontynuujących naukę na uniwersytecie na podstawie badania <i>Mondorf 2013</i> .....	246
Tabela 77. Ocena statusu zatrudnienia na podstawie badań <i>Noone 2013</i> , <i>Szucs 1998</i> , <i>Steen Carlsson 2003</i> .....	248
Tabela 78. Liczba dni absencji w pracy/szkole na podstawie badań <i>Noone 2013</i> i <i>Schramm 2002</i> .....	251
Tabela 79. Liczba dni absencji w pracy lub szkole na podstawie badań <i>Noone 2011</i> , <i>Szucs 1998</i> , <i>Schramm 2002</i> .....	253
Tabela 80. Częstość stosowania leczenia wspomagającego i przeciwbólowego na podstawie badania <i>Szucs 1998</i> .....	255
Tabela 81. Roczna częstość występowania krwawień na podstawie badań <i>Van Dijk 2005</i> , <i>Fischer 2001b</i> .....	257

---

---

Tabela 82. Ocena kliniczna i wynik w skali Pettersson na podstawie badań <i>Van Dijk 2005, Fischer 2001b</i> .....	259
Tabela 83. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych rFIX (uprzednio leczeni).....	260
Tabela 84. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych rFIX (uprzednio nieleczonych) .....	261
Tabela 85. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych przyjmujących rFIX na podstawie postmarketingowych źródeł danych.....	266
Tabela 86. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących rFIX w ramach badań klinicznych .....	270
Tabela 87. Opis programu lekowego: ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67) .....	280
Tabela 88 Zakończony (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX®) w populacji docelowej.....	283
Tabela 89. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ....	284
Tabela 90. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II i III etap.....	286
Tabela 91. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap.....	286
Tabela 92. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	288
Tabela 93. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla hemofilii A i B (cz.1).....	317
Tabela 94. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla hemofilii A i B (cz.2).....	321
Tabela 95. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	326

---

---

Tabela 96. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II i III etap* ....	327
Tabela 97. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap .....	334
Tabela 98. Kryteria Cook .....	337
Tabela 99. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	337
Tabela 100. Ocena jakości danych wg skali NICE .....	337
Tabela 101. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych .....	338
Tabela 102. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	339
Tabela 103. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	340
Tabela 104. Częstość występowania krwawień (liczba zdarzeń) .....	342
Tabela 105. Częstość występowania pozytywnych oraz negatywnych wyników markerów wirusowych u chorych leczonych pdFIX (Replene®) .....	344
Tabela 106. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na stopień nasilenia (liczba zdarzeń) .....	344

---

---

## 13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....	62
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....	69
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap.....	73
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – IV etap.....	78

---



## 14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 46/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w zakresie programu zdrowotnego*, 2009
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 15/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009r. 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*, 2009
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
4. Boon N. A., Colledge N. R., Walker B. R. *Choroby wewnętrzne* Tom 3, Rozdział 17, Choroby krwi, Elsevier Urban & Partner 2009, 926-935
5. Bowen D.J., *Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights*, Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology 2002, 55: 127–144
6. Carcao M.D., Aledort L., *Prophylactic factor replacement in hemophilia*, Blood Reviews 2004, 18: 101–113
7. Cassis F. R. M. Y., Querol F., Forsyth A., Iorio A., *Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings*, Haemophilia 2012, 18: 101–114
8. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
9. Cuesta-Barriuso R., Gómez-Conesa A., López-Pina J.A., *Physiotherapy Treatment in Patients with Hemophilia and Chronic Ankle Arthropathy: A Systematic Review*, Rehabilitation Research and Practice 2013, 2013: 1-10
10. European Association for Haemophilia and associated disorders, *European principles of haemophilia care*, Haemophilia (2008), 14, 361-374
11. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Medycyna Praktyczna 2012
12. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490

13. Hastings C. A., Torkildson J. C., Agrawal A. K., *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology*, Wiley-Blackwell 2012:79-84
14. Haute Autorité de Santé, *5 ml Boîte de 1 (CIP : 563 414-6); OCTAFIX 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable, 1000 UI par flacon de 10 ml; Boîte de 1 (CIP : 563 415-2)*, 2008
15. Haute Autorité de Santé, *BETAFACT 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - poudre en flacon (verre) (500 UI/flacon) + 5 ml de solvant en flacon (verre) avec un système de transfert et une aiguille-filtre- boîte de 1. Code CIP : 574 418-8 - poudre en flacon (verre) (1 000 UI/flacon) + 10 ml de solvant en flacon (verre) avec système de transfert et une aiguille-filtre - boîte de 1. Code CIP : 574 419-4*, 2009
16. Haute Autorité de Santé, *OCTANINE 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable; Flacons de 500 UI et de 1000 UI*, 2003
17. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
18. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
19. Klukowska A., *Profilaktyka u chorych na hemofilię*, *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40(2): 493-500
20. Knobe K., Berntorp E., *Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management*, *Journal of Comorbidity* 2011, 1:51–59
21. Łaguna P., *Profilaktyka u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem*, *Polski Merkuriusz Lekarski* 2011, 30(177): 211-214
22. Mannucci P. M., Franchini M., *Is haemophilia B less severe than haemophilia A?* *Haemophilia* 2013, 19: 499–502
23. Minister Zdrowia, *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*, [http://www.nck.gov.pl/uploads/Programy\\_zdrowotne/program%20hemofilia%202013.pdf](http://www.nck.gov.pl/uploads/Programy_zdrowotne/program%20hemofilia%202013.pdf) (data dostępu 17.03.2014)
24. Morfini M., Coppola A., Franchini M., Di Monno G., *Clinical use of factor VIII and factor IX concentrates*, *Blood Transfus* 2013; 11 Suppl 4: s55-63
25. National Hemophilia Foundation for all bleeding and clotting disorders, *MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other*

- 
- bleeding disorders (revised October 2013)*, <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac190.pdf> (data dostępu 17.03.2014)
26. National Hemophilia Foundation, *Orthopedic Complications and Treatment Related to Chronic Hemarthrosis* <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu58/menu98/OrthopedicComplicationsTreatment.pdf> (data dostępu 05.05.2014r.)
  27. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)*
  28. Plug I., Van Der Bom J. G., Peters M. i in., *Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: a prospective cohort study*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006, 4: 510–516
  29. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
  30. Projekt Programu lekowego Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-D 66, D 67)
  31. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) (data dostępu 17.03.2014)
  32. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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*
  33. *selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders*, *Haemophilia* (2008), 14, 671-684
  34. Skalski J. H., Religa Z., *Kardiochirurgia dziecięca*, Wydawnictwo Naukowe Śląsk Katowice 2003:296-299
  35. Sokołowska B., *Repetytorium z fizjologii hemostazy*, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41(2): 245-252
  36. 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> (data dostępu 17.03.2014)
-

- 
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> (data dostępu 17.03.2014)
  38. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, *Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate*, <http://www.bcshguidelines.com/documents/NeonatalGuidelineFinalNov2010.pdf> (data dostępu 17.03.2014)
  39. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Immuline*, <http://www.urpl.gov.pl/drugs/6369573> (data dostępu 17.03.2014)
  40. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
  41. Vidler V., *Haemophilia: pathophysiology and management*, *Nursing Times* 2003, 99(41): 30-33
  42. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 17.03.2014)
  43. Wiedel J, Stabler S, Geraghty S, Funk S., *Joint replacement surgery in hemophilia, Treatment of hemophilia monographs 2010*, 50: 1-12
  44. Windyga J., Chojnowski K., Klukłowska A., *Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia, Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B*, *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39, Nr 3, str. 537–564
  45. Windyga J., Chojnowski K., Klukłowska A., *Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia, Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem*, *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39, Nr 3, str. 565–579
  46. Windyga J., *Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu*, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41(2): 183-199
  47. Windyga J., *Osoczopochodne koncentraty czynników krzepnięcia*, *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 2, str. 501–510
-

48. World Federation of Hemophilia, *Guidelines for the management of hemophilia*, Haemophilia 2012, 1 – 47
49. Zarządzenie nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r., Załącznik nr 7, *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B*
50. Żbikowski P, Matysiak M., Łaguna P., Ćwikła J., *Artropatia hemofilowa - patogenezą, obraz kliniczny i możliwości diagnostyczne*, Journal of Transfusion Medicine 2010, 3(1): 19–26

**Badania włączone do analizy:**

51. 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
52. 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)
53. 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)
54. European Medicines Agency, *Assessment report BeneFIX, International non-proprietary name: NONACOG ALFA*, 17 January 2013 EMA/37098/2013, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000139/WC500141970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000139/WC500141970.pdf) (data dostępu 05.05.2014r.)
55. European Medicines Agency, *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) (data dostępu 05.05.2014r.)
56. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, i.in., *Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome*, Haemophilia. 2001 Nov;7(6):544-50
57. Fischer K., Van Den Berg M., *Prophylaxis for severe haemophilia: Clinical and economical issues.*, Haemophilia 2003. 9 (4) (pp 376-381)
58. Fischer K., Van Der Bom J.G., Molho P., i.in., *Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: A comparison of costs and long-term outcome.*, Haemophilia 2002. 8 (6) (pp 745-752)
59. Food and Drug Administration, *BeneFIX® coagulation factor IX (recombinant)*, <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedprod>



- ucts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm093957.pdf (data dostępu 05.05.2014r.)
60. 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
  61. Gascoigne E.W., Dash C.H., Harman C. Wilmot D., *A retrospective survey on the safety of Replene, a high-purity factor IX concentrate*, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004, 13 (3) (pp 187-195)
  62. 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.
  63. Khoriaty R., Taher A., Inati A, Lee C., *A comparison between prophylaxis and on demand treatment for severe haemophilia.*, *Clinical and Laboratory Haematology* 2005. 27 (5) (pp 320-323)
  64. 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)
  65. 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
  66. Lissitchkov T., Matysiak M., Zaviliska 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)
  67. Lissitchkov T., Matysiak M., Zawiliska 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)
  68. Mauser-Bunschoten E.P., Kleine Budde I., Lopacluk 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)
  69. 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)

- 
70. Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R., *Patient-reported outcomes of 182 adults with severe haemophilia in Germany comparing prophylactic vs. on-demand replacement therapy.*, Haemophilia. 2013 Jul;19(4):558-63
  71. Noone D, O'Mahony B, Prihodova L., *A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand or combined treatment in 20-35 year old men with severe haemophilia in four European countries.*, Haemophilia. 2011 Sep;17(5):e842-3
  72. 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)
  73. Poon M.C., Lillicrap 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
  74. 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)
  75. Royal S, Schramm W, Berntorp E, i.in., *Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients.*, Haemophilia. 2002 Jan;8(1):44-50
  76. Schramm W., Royal S., Kroner B., i.in., *Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe.*, Haemophilia 2002, 8 (1) (pp 33-43),
  77. 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)
  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)
  79. Steen Carlsson K., Höjgård S., Glomstein A, i.in., *On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome.*, Haemophilia. 2003 Sep;9(5):555-66
  80. Szucs T.D., Offner A., Kroner B., i.in., *Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: Results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care.*, Haemophilia 1998, 4 (4) (pp 498-501)
  81. Tagliaferri A., Franchini M, Coppola A., i.in, *Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs.*, Haemophilia 2008, 14 (5) (pp 945-951)
-



82. 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.
83. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, i.in., *Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands*, Br J Haematol. 2005 Jul;130(1):107-12

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap I:**

84. [No authors listed], *Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada*, CMAJ. 1995, Jul 15;153(2):147-57
85. Au W.Y., Lee V., Kho B., i.in., *A synopsis of current haemophilia care in Hong Kong*, Hong Kong Med J. 2011, Jun;17(3):189-94
86. Carcao M.D., Aledort L., *Prophylactic factor replacement in hemophilia*, Blood Rev. 2004, Jun;18(2):101-13
87. Collins P.W., Chalmers E., Hart D.P., i.in., *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization*, Br J Haematol. 2013, Jan;160(2):153-70
88. Coppola A., Di Capua M., De Simone C., *Primary prophylaxis in children with haemophilia*, Blood Transfus. 2008, Sep;6 Suppl 2:s4-11
89. Coppola A., Di Minno Matteo N. D., Windyga J., *Treatment for preventing bleeding in people with congenital bleeding disorders undergoing surgery*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, 18(7), e164-e172
90. Giampaolo A., Abbonizio F., Puopolo M., i.in., *Consumption of clotting factors in severe haemophilia patients undergoing prophylaxis and on-demand treatment in Italy*, Transfus Med. 2011, Aug;21(4):280-4
91. Iorio A., Marchesini E., Marcucci M., i.in., *Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, 18(9), e164-e172
92. Johansen M., Wikkels A., Lunde J., i.in., *Prothrombin complex concentrate for perioperative reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients requiring acute surgical intervention*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013, 18(6), e164-e172
93. Lillicrap D., *Improvements in factor concentrates*, Curr Opin Hematol. 2010, Sep;17(5):393-7

94. Manco-Johnson MJ., *Advances in the care and treatment of children with hemophilia*, Adv Pediatr. 2010, 57(1):287-94
95. Mathew P., Altisent C., *Recombinant versus plasma-derived factor IX in the treatment of hemophilia B: proceedings of a meeting held in June 2003*, Blood Coagul Fibrinolysis. 2004, Jun;15 Suppl 2:S1-3
96. 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, Jan;19(1):44-50
97. Peterson S.R., Joseph A.K., *Inherited bleeding disorders in dermatologic surgery*, Dermatol Surg. 2001, Oct;27(10):885-9
98. Pouplard C., Trossaert M., L.E., Querrec A, i.in., *Influence of source of phospholipids for APTT-based factor IX assays and potential consequences for the diagnosis of mild haemophilia B*, Haemophilia. 2009, Jan;15(1):365-8
99. Rodriguez-Merchan E.C., *Surgery in haemophilic patients with inhibitors*, Haemophilia. 2004, Sep;10 Suppl 2:1-2
100. Rossi M., Jayaram R., Sayeed R , *Do patients with haemophilia undergoing cardiac surgery have good surgical outcomes?*, Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011, Sep;13(3):320-31
101. Santagostino E., *Prophylaxis in haemophilia B patients: unresolved issues and pharmacoeconomic implications*, Haemophilia. 2010, Jul;16 Suppl 6:13-7
102. White G., Shapiro A., Ragni M., i.in., *Clinical evaluation of recombinant factor IX*, Seminars in Hematology 1998 35(2) Suppl 2, 33-8
103. White II G.C., Beebe A., Nielsen B., *Recombinant factor IX*, Thrombosis and Haemostasis 1997, 78 (1) (pp 261-265)

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap II i III**

104. Ahnstrom J., Berntorp E., Lindvall K., Bjorkman S., *A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia*, Haemophilia 2004, 10 (6) (pp 689-697)
105. Alexander M., Barnes C., Barnett P., *Prospective audit of patients with haemophilia: Bleeding episodes and management*, Journal of Paediatrics and Child Health 2012, 48 (2) (pp 177-179)
106. Astermark J., Petrini P., Tengborn L., i.in., *Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized*, Br J Haematol. 1999, Jun;105(4):1109-13

- 
107. Auerswald G., Bade A., Haubold K., i.in., *No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: A prospective study*, Haemophilia 2013, 19 (3) (pp 438-444)
  108. Aznar J.A., Magallón M., Querol F., i.in., *The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain*, Haemophilia. 2000, May;6(3):170-6
  109. Aznar J.A., Marco A., Jiménez-Yuste V., i.in., *Is on-demand treatment effective in patients with severe haemophilia?*, Haemophilia. 2012, Sep;18(5):738-42
  110. Bardin J.M., Sultan Y. , *Factor IX concentrate versus prothrombin complex concentrate for the treatment of hemophilia B during surgery*, Transfusion. 1990, Jun;30(5):441-3
  111. Bernardi F., Dolce A., Pinotti M., i.in., *Major differences in bleeding symptoms between factor VII deficiency and hemophilia B*, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2009, 7 (5) (pp 774-779)
  112. Biss T.T., Chan A.K., Blanchette V.S., i.in., *The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey*, Haemophilia. 2008, Sep;14(5):923-30
  113. Björkman S., Shapiro A.D., Berntorp E. , *Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis*, Haemophilia. 2001, Mar;7(2):133-9
  114. Blanchette V.S., McCreedy M., Achonu C., i.in., *A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres*, Haemophilia. 2003, May;9 Suppl 1:19-26; discussion 26
  115. Bullinger M., Gringeri A., von Mackensen S. , *Quality of life of young patients with haemophilia in Europe*, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2008, Jun;51(6):637-45
  116. Chang H.-H., Yang Y.-L., Hung M.-H., i.in., *Pharmacokinetic study of recombinant human factor IX in previously treated patients with hemophilia B in Taiwan*, Journal of the Formosan Medical Association 2007 106 (4) (pp 281-287)
  117. Chittur M., Warriar I., Rajpurkar M., Lusher J.M., *Inhibitors in factor IX deficiency: a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997–2006)*, Haemophilia. 2009, Sep;15(5):1027-31
  118. 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)
-

- 
119. Cuthbert R.J., Ludlam C.A., Steel C.M., i.in. , *Immunological studies in HIV seronegative haemophiliacs: relationships to blood product therapy*, Br J Haematol. 1992, Mar;80(3):364-9
120. De Podestá Haje D., Ono F., De Oliveira G.B., i.in., *Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre*, Haemophilia. 2011, Mar;17(2):228-32
121. Di Michele D.M., Gibb C., Lefkowitz J.M., i.in., *Severe and moderate haemophilia A and B in US females.*, Haemophilia 2014. 20 (2) (pp e136-e143)
122. DiMichele D., Kroner B., *The maintenance of tolerance after successful immune tolerance induction in hemophilia A and B: the North American Registry. Factor VIII/IX Subcommittee of the International Society for Thrombosis and Hemostasis*, Haematologica. 2000, Oct;85(10 Suppl):40-2; discussion 42-4
123. DiMichele D., *The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy*, Haemophilia. 2009, Jan;15(1):320-8
124. DiMichele D.M., Kroner B.L., *The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors*, Thromb Haemost. 2002, Jan;87(1):52-7
125. Djulbegovic B., Marasa M., Pesto A., i.in., *Safety and efficacy of purified factor IX concentrate and antifibrinolytic agents for dental extractions in hemophilia B*, Am J Hematol. 1996, Feb;51(2):168-70
126. Dodd C, Watts RG. , *A comparison of traditional vs. Canadian tailored prophylaxis dosing of prophylactic factor infusions in children with haemophilia A and B in a single hemophilia treatment center*, Haemophilia. 2012, Jul;18(4):561-7
127. Ehrenforth S., Kreuz W., Scharrer I., i.in. , *Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs*, Lancet 1992, 339 (8793) (pp 594-598)
128. Evans G., Collett M., Came N., i.in. , *MonoFIX-VF, a new mono-component factor IX concentrate: a single-centre continuous-infusion study*, Haemophilia. 2002, Sep;8(5):635-8
129. 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
130. Fischer K., Astermark J., van der Bom J.G., i.in.. , *Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen*, Haemophilia. 2002, Nov;8(6):753-60
-

- 
131. Fischer K., Van Den Berg M. , *Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues*, Haemophilia. 2003, Jul;9(4):376-81
132. Fischer K., van der Bom J.G., Molho P., i.in. , *Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome*, Haemophilia. 2002, Nov;8(6):745-52
133. Fischer K., Van Der Bom J.G., Prejs R., i.in., *Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome*, Haemophilia. 2001, Nov;7(6):544-50
134. Funk M., Schmidt H., Escuriola-Ettingshausen C., i.in., *Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis*, Ann Hematol. 1998, Oct;77(4):171-4
135. Gjerset G.F., Pike M.C., Mosley J.W., i.in. , *Effect of low- and intermediate-purity clotting factor therapy on progression of human immunodeficiency virus infection in congenital clotting disorders. Transfusion Safety Study Group*, Blood. 1994, Sep 1;84(5):1666-71
136. Goldsmith J.C., Kasper C.K., Blatt P.M., i.in., *Coagulation factor IX: Successful surgical experience with a purified factor IX concentrat*, American Journal of Hematology 1992, 40 (3) (pp 210-215)
137. Gringeri A. , *Long-term aspects of hemophilia B treatment: part II*, Blood Coagul Fibrinolysis. 2004, Jun;15 Suppl 2:S15-6
138. Gringeri A., Mantovani L.G., Scalone L., Mannucci P.M. , *Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group*, Blood. 2003, Oct 1;102(7):2358-63
139. Gringeri A., *Prospective controlled studies on prophylaxis: an Italian approach*, Haemophilia 2003, 9 (Suppl 1), 38-43
140. Haase M., Marder H., Ewenstein B.M., i.in., *Human recombinant factor IX: Safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates [1] (multiple letters)*, Blood 2002, 100 (12) (pp 4242-4243)
141. Hampton K.K., Preston F.E., Lowe G.D., i.in., *Reduced coagulation activation following infusion of a highly purified factor IX concentrate compared to a prothrombin complex concentrate*, British journal of haematology 1993, 84(2), 279-84
142. Hewson I.D., Makhmalloaf P. , *Management of third molar removal with a single dose of recombinant Factor IX (BeneFIX) and local measures in severe haemophilia B*, Aust Dent J. 2010, Sep;55(3):322-4
143. Ho P.J., Rickard K.A. , *The use of a highly purified factor IX (FIX) concentrate in patients with 'haemophilia B' undergoing surgery*, Aust N Z J Med. 1995, Feb;25(1):43-5
-



- 
144. Hoots W.K., Leissinger C., Stabler S., i.in., *Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B*, *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2003, 9 (2) (pp 164-172)
145. Kamiya T., Takahashi I., Saito H., *Retrospective study of inhibitor formation in Japanese hemophiliacs*, *Int J Hematol.* 1995 Oct;62(3):175-81
146. Katz J., *Prevalence of FIX inhibitors among patients with hemophilia B: results of a large scale North American survey*, *Haemophilia* 1996; 2: 28–31
147. Kim H.C., McMillan C.W., White G.C., i.in., *Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: Clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates*, *Blood* 1992, 79 (3) (pp 568-575)
148. Kisker C.T., Eisberg A., Schwartz B., i.in., *Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation*, *Haemophilia* 2003, 9 (3) (pp 279-284)
149. Klamroth R., Orlovic M., Kubicek-Hofman C., Gottstein S. , *Haemophilia A and haemophilia B. Are there relevant clinical differences?*, *Hamostaseologie* 2010, 30 Suppl 1 (pp S26-27)
150. Klukowska A., Laguna P., Svirin P., i.in., *Efficacy and safety of OCTANINE F in children with haemophilia B*, *Haemophilia* 2008, 14 (3) (pp 531-538)
151. Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Funk M., i.in., *Prevention of joint damage in hemophilic children with early prophylaxis*, *Orthopade.* 1999, Apr;28(4):341-6
152. Kreuz W., Escuriola-Ettingshausen C., Funk M., i.in. , *When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience*, *Haemophilia.* 1998, Jul;4(4):413-7
153. Liesner R.J., Khair K., Hann I.M., *The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia*, *Br J Haematol.* 1996, Mar;92(4):973-8
154. Linden J.V., Kolakoski M.H., Lima J.E., i.in. , *Factor concentrate usage in persons with hemophilia in New York State*, *Transfusion.* 2003, Apr;43(4):470-5
155. Lindvall K., Astermark J., Bjorkman S., i.in., *Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy*, *Haemophilia* 2012, 18 (6), 855-9
156. Lissitchkov T., Matysiak M., Zavilska 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
-

- 
157. Ljung R., Aronis-Vournas S., Kurnik-Auberger K., i.in. , *Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries*, Haemophilia. 2000 Nov;6(6):619-24
158. Ljung R., *Hemophilia and prophylaxis.*, Pediatric Blood and Cancer 2013. 60 (SUPPL.1) (pp S23-S26)
159. Lofqvist T., Nilsson I.M., Berntorp E., Pettersson H., *Haemophilia prophylaxis in young patients - A long-term follow-up*, Journal of Internal Medicine 1997, 241 (5) (pp 395-400)
160. Luu H, Ewenstein B. , *FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application*, Haemophilia. 2004, Sep;10 Suppl 2:10-6
161. Mannucci P.M., Bauer K.A., Gringeri A., i.in., *Thrombin generation is not increased in the blood of hemophilia B patients after the infusion of a purified factor IX concentrate*, Blood 1990, 76(12) 2540-5
162. Mansouritorghabeh H., Rezaieyazdi Z., Saadati N., i.in., *Reduced bone density in individuals with severe hemophilia B.*, International Journal of Rheumatic Diseases 2009, 12 (2) (pp 125-129)
163. Martinowitz U., Lubetsky A., *Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B.*, Thrombosis Research 2013, 131 (SUPPL.2) (pp S11-S14)
164. Martinowitz U., Shapiro A., Quon D.V. i.in. , *Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: Repeat pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis*, Haemophilia 2012, 18 (6) (pp 881-887)
165. Miners A.H., Sabin C.A., Tolley K.H., i.in., *Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia*, Haemophilia. 1999, Nov;5(6):378-85
166. Miners A.H., Sabin C.A., Tolley K.H., Lee C.A., *Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease*, J Intern Med. 1998, Dec;244(6):515-22
167. Nagel K., Walker I., Decker K., i.in., *Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and B patients*, Haemophilia. 2011, Nov;17(6):872-.
168. Naraine V.S., Risebrough N.A., Oh P., i.in., *Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique*, Haemophilia 2002, Mar;8(2):112-20
169. Negrier C., Knobe K., Tiede A., i.in., *Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: A first human dose trial in patients with hemophilia B*, Blood 2011, 118 (10) (pp 2695-2701)
-



- 
170. Nilsson I.M., Berntorp E., Lofqvist T., Pettersson H., *Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B*, Journal of Internal Medicine 1992, 232 (1) (pp 25-32)
171. Olivieri M., Kurnik K., Pfluger T., Bidlingmaier C. , *Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis*, Haemophilia. 2012, May;18(3):369-74
172. Parquet A., Laurian Y., Rothschild C., i.in., *Incidence of factor IX inhibitor development in severe haemophilia B patients treated with only one brand of high purity plasma derived factor IX concentrate*, Thrombosis and Haemostasis 1999, 82 (4) (pp 1247-1249)
173. Pérez-Garrido R., Alonso N., Jiménez-Yuste V., i.in. , *Efficacy of factor IX Grifols® in surgery: experience of an international multicentre retrospective study*, Haemophilia. 2012 Sep;18(5):e372-3
174. Petrini P. , *What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B?*, Haemophilia. 2001, Jan;7(1):99-102
175. Poon M.C., Aledort L.M., Anderle K., i.in., *Comparison of the recovery and half-life of a high-purity factor IX concentrate with those of a factor IX complex concentrate. Factor IX Study Group*, Transfusion. 1995 Apr;35(4):319-23
176. Powell J.S., Pasi K.J., Ragni M.V., i.in., *Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B.*, New England Journal of Medicine 2013. 369 (24) (pp 2313-2323)
177. Puetz J., Soucie J.M., Kempton C.L., Monahan P.E., *Prevalent inhibitors in haemophilia B subjects enrolled in the Universal Data Collection database.*, Haemophilia 2013. 20 (1) (pp 25-31),
178. Quintana-Molina M., Martínez-Bahamonde F., González-García E., i.in. , *Surgery in haemophilic patients with inhibitor: 20 years of experience*, Haemophilia. 2004 Sep;10 Suppl 2:30-40
179. Quon D.V., Logan L. , *Safety and efficacy of plasma-derived coagulation factor IX concentrate (AlphaNine® SD) in patients with haemophilia B undergoing surgical intervention: a single institution retrospective analysis*, Haemophilia. 2011 Jan;17(1):e196-201
180. Ragni M.V., Pasi K.J., White G.C., i.in., *Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery*, Haemophilia 2002, 8(2), 91-7
-

- 
181. Recht M., Pollmann H., Tagliaferri A., i.in., *A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B*, *Haemophilia* 2011, 17 (3) (pp 494-499)
182. Rocca A., Pizzinelli S., Ollivocchio E., i.in., *Replacement therapy with recombinant factor IX. A multicentre evaluation of current dosing practices in Italy*, *Blood Transfusion*, 2011, 9 (1) (pp 60-69)
183. Ruiz-Sáez A., Hong A., Arguello A., i.in., *Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate*, *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2005, 11(6),583-8
184. Santagostino E., Mannucci P.M., Gringeri A., i.in. , *Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization*, *Transfusion*. 1997, May;37(5):517-22
185. Santagostino E., Negrier C., Klamroth R., i.in., *Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients*, *Blood* 2012, 120 (12) (pp 2405-2411)
186. Santagostino E., *PROLONG-9FP clinical development program-phase i results of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP)*, *Thrombosis Research* 2013, 131 (SUPPL.2) (pp S7-S10)
187. Sartori M.T., Mares M., Del Mistro A., i.in. , *Prevalence of HIV infection in a cohort of patients with congenital coagulation defects of the prothrombin complex factors.*, *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991 Oct;2(5):663-7
188. Saulyte Trakymiene S., Clausen N., Poulsen L.H., i.in., *Progression of haemophilic arthropathy in children: a Lithuanian--Danish comparative study*, *Haemophilia*. 2013 Mar;19(2):212-8
189. Scalone L., Mantovani L.G., Mannucci P.M., Gringeri A., *Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors*, *Haemophilia*. 2006 Mar;12(2):154-62
190. Shafer F, Smith L, Vendetti N, i.in., *Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy.*, *Haemophilia*. 2013 Nov 29. doi: 10.1111/hae.12305.
191. Shapiro A., Abe T., Aledort L.M., i.in., *Low risk of viral infection after administration of vapor-heated factor VII concentrate or factor IX complex in first-time recipients of blood components. International Factor Safety Study Group*, *Transfusion* 1995, 35(3), 204-8
-

- 
192. Shapiro A.D., Ragni M.V., Valentino L.A., i.in., *Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients*, Blood 2012, 119 (3) (pp 666-672)
193. Shapiro A.D., Ragni M.V., Lusher J.M., i.in., *Safety and efficacy of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in previously untreated patients with hemophilia B*, Thrombosis and haemostasis 1996, 75 (1) (pp 30-35)
194. Shapiro A.D., White II G.C., Kim H.C., i.in., *Efficacy and safety of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in haemophilia B patients undergoing surgical procedures*, Haemophilia 1997, 3 (4) (pp 247-253)
195. Shirahata A., Fukutake K., Higasa S., i.in., *An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan*, Haemophilia. 2011 Sep;17(5):771-6
196. Siegmund B., Richter H., Pollmann H., *Prophylaxis in haemophilia B. Prevention of bleeds and FIX consumption*, Hamostaseologie. 2010 Nov;30 Suppl 1:S35-8
197. Steen Carlsson K., Höjgård S., Glomstein A., i.in., *On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome*, Haemophilia. 2003 Sep;9(5):555-66
198. Tagliaferri A., Di Perna C., Riccardi F., i.in., *The natural history of mild haemophilia: a 30-year single centre experience*, Haemophilia. 2012 Mar;18(2):166-74
199. Thomas D.P., Hampton K.K., Dasani H., i.in., *A cross-over pharmacokinetic and thrombogenicity study of a prothrombin complex concentrate and a purified factor IX concentrate*, British Journal of Haematology 1994, 87(4), 782-788
200. Uprichard J., Adamidou D., Goddard N.J., i.in., *Factor IX replacement to cover total knee replacement surgery in haemophilia B: a single-centre experience, 2000-2010.*, Haemophilia. 2012 Jan;18(1):46-9
201. van den Berg H.M., Fischer K., van der Born J.G., i.in., *Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies*, Haemophilia. 2002 Mar;8 Suppl 2:43-6
202. Warrier I., Ewenstein B.M., Koerper M.A., i.in., *Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B*, J Pediatr Hematol Oncol. 1997 Jan-Feb;19(1):23-7
203. Warrier I., Kasper C.K., White II G.C., i.in., *Safety of high doses of a monoclonal antibody-purified factor IX concentrate*, American Journal of Hematology 1995 49 (1) (pp 92-94)
204. Weibert K.E., Rivard G.E., Teitel J., i.in., *Low prevalence of inhibitor antibodies in the Canadian haemophilia population*, Haemophilia 2012, 18 (3) (pp e254-e259)
-

- 
205. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, i.in., *Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study.*, Haemophilia. 2013 Nov 20. doi: 10.1111/hae.12315.
206. Windyga J., Lissitchkov T., Stasyshyn O., i.in. , *Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) haemophilia B*, Haemophilia. 2013 Jul 9. doi: 10.1111/hae.12228. [Epub ahead of print]
207. Witmer C., Presley R., Kulkarni R., i.in. , *Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States*, Br J Haematol. 2011 Jan;152(2):211-6
208. Wu R., Luke K.-H., Poon M.-C., i.in., *Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: A pilot study in China*, Haemophilia 2011, 17 (1) (pp 70-74)
209. Yamamoto M., Kamisue S., Sawamoto Y., i.in., *Factor IX inhibition and epitope localization of factor IX inhibitor antibodies in haemophilia B patients with anaphylactoid reactions.*, Haemophilia 1997, 3 (3) (pp 189-193)
210. Yang M.Y., Ragni M.V. , *Clinical manifestations and management of labor and delivery in women with factor IX deficiency*, Haemophilia. 2004 Sep;10(5):483-90
211. Yang R., Zhao Y., Wang X., i.in. , *Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with haemophilia B*, Haemophilia. 2012 Sep;18(5):e374-8
212. Yee T.T., Beeton K., Griffioen A., i.in. , *Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia.*, Haemophilia. 2002 Mar;8(2):76-82
213. Yilmaz D., Akin M., Ay Y., i.in., *A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol*, Haemophilia. 2010 Nov;16(6):888-91
214. Zanon E., Martinelli F., Bacci C., i.in., *Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case-control study with good results*, Haemophilia 2000 Sep;6(5):533-6
215. Zhubi B., Mekaj Y., Baruti Z., i.in., *Transfusion-transmitted infections in haemophilia patients*, Bosn J Basic Med Sci. 2009 Nov;9(4):271-7
-

#### Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap IV

216. Alexander M., Barnes C., Barnett P., *Prospective audit of patients with haemophilia: Bleeding episodes and management.*, Journal of Paediatrics and Child Health 2012. 48 (2) (pp 177-179)
217. Antunes S.V., Tangada S., Stasyshyn O., i.in., *Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors.*, Haemophilia 2013. 20 (1) (pp 65-72),
218. Aznar JA, Magallón M, Querol F, i.in., *The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain.*, Haemophilia. 2000 May;6(3):170-6
219. Balkan C, Kavakli K, Kutukculer N, i.in., *The effect of clotting factor concentrates on the immune system in HIV-negative haemophiliacs.*, Haemophilia. 2005 Jul;11(4):366-70
220. Brand B, von der Weid N., *Haemophilia registry of the medical committee of the swiss haemophilia society.*, Hamostaseologie. 2009 Oct;29 Suppl 1:S16-8
221. Capaci K., Balkan C., Yilmaz D., i.in., *Outcome of joint functions in hemophilic patients: A twelve year retrospective study.*, Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation 2010, 21 (2) (pp 29-36)
222. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, i.in., *Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score.*, Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Feb;63(2):223-30
223. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, i.in., *Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy.*, Haemophilia. 2001 Sep;7(5):446-52
224. Giampaolo A, Abbonizio F, Puopolo M, i.in., *Consumption of clotting factors in severe haemophilia patients undergoing prophylaxis and on-demand treatment in Italy.*, Transfus Med. 2011 Aug;21(4):280-4
225. Gringeri A., Von Mackensen S., Auerswald G., i.in., *Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries.*, Haemophilia, Supplement 2004. 10 (1) (pp 26-33)
226. Gupta S., Siddiqi A.-E.-A., Soucie J.M., i.in., *The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia.*, British Journal of Haematology 2013. 161 (3) (pp 424-433)
227. Harper P, Brassier M, Moore L, i.in., *The challenge arising from the cost of haemophilia care: an audit of haemophilia treatment at Auckland Hospital.*, N Z Med J. 2003 Aug 22;116(1180):U561



- 
228. Hilberg T, Czepa D., *Cross sectional study to investigate the influence of treatment regimes on the development of haemophilic arthropathy.*, *Hamostaseologie*. 2009 Oct;29 Suppl 1:S77-9
229. Hoots WK, Ebbesen LS, Konkle BA, i.in., *Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors.*, *Haemophilia*. 2008 May;14(3):466-75
230. 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.
231. Kavakli K., Nisli G, Aydinok Y., i.in., *Prophylactic therapy for hemophilia in a developing country, Turkey.*, *Pediatric Hematology and Oncology* 1997 14 (2) (pp 151-159)
232. Khawaji M., Astermark J., Akesson K., i.in., *Physical activity and joint function in adults with severe haemophilia on long-term prophylaxis.*, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2011. 22 (1) (pp 50-55)
233. Klukowska A., Laguna P., Svirin P., i.in., *Efficacy and safety of OCTANINE F in children with haemophilia B.*, *Haemophilia* 2008. 14 (3) (pp 531-538)
234. Konkle B.A., Ebbesen L.S., Erhardtsen E., i.in., *Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors.*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007. 5 (9) (pp 1904-1913)
235. Krasuska M, Riva S, Fava L, i.in., *Linking quality-of-life measures using the International Classification of Functioning, Disability and Health and the International Classification of Functioning, Disability and Health-Children and Youth Version in chronic health conditions: the example of young people with hemophilia.*, *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Feb;91(13 Suppl 1):S74-83
236. Lindvall K., Astermark J., Bjorkman S., i.in., *Daily dosing prophylaxis for haemophilia: A randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy.*, *Haemophilia* 2012. 18 (6) (pp 855-859)
237. Lissitchkov T, Matysiak M, Zavil'ska 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
238. Ljung R., Karim F.A., Saxena K., *40K glycoPEGylated, recombinant FVIIa: 3-month, double-blind, randomized trial of safety, pharmacokinetics and preliminary efficacy in hemophilia patients with inhibitors.*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013, 11 (7) (pp 1260-1268)
-

- 
239. Martinowitz U, Lubetsky A., *Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B.*, *Thrombosis Research* 2013. 131 (SUPPL.2) (pp S11-S14)
240. McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, i.in., *Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia.*, *Haemophilia*. 2014 Feb 11. doi: 10.1111/hae.12360.
241. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA., *Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease.*, *J Intern Med*. 1998 Dec;244(6):515-22
242. Morfini M., Auerswald G., Kobelt R.A., i.in., *Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: Clinical experience with recombinant factor VIIIa in European Haemophilia Centres.*, *Haemophilia* 2007. 13 (5) (pp 502-507)
243. Naraine VS, Risebrough NA, Oh P, i.in., *Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique.*, *Haemophilia*. 2002 Mar;8(2):112-20
244. Olivieri M., Kurnik K, Pfluger T., i.in., *Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis.*, *Haemophilia* 2012. 18 (3) (pp 369-374)
245. Panicker J., Warriar I., Thomas R. Lusher J.M., *The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia.*, *Haemophilia* 2003. 9 (3) (pp 272-278),
246. Ranta S, Viljakainen H, Mäkipernaa A, Mäkitie O., *Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) reveals alterations in the three-dimensional bone structure in children with haemophilia.*, *Haemophilia*. 2012 Nov;18(6):955-61
247. Richards M, Altisent C, Batorova A, i.in, *Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data.*, *Haemophilia*. 2007 Sep;13(5):473-9
248. Rodriguez-Merchan E.C., Magallon M., *The role of a 3-year period of continuous prophylactic concentrate substitution on later development of haemophilic arthropathy.*, *Haemophilia* 1997. 3 (2) (pp 108- 110),
249. Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, i.in., *Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate.*, *Haemophilia*. 2005 Nov;11(6):583-8
250. Saulyte Trakymiene S., Clausen N., Poulsen L.H., i.in., *Progression of haemophilic arthropathy in children: A Lithuanian - Danish comparative study.*, *Haemophilia* 2013. 19 (2) (pp 212-218)
-



- 
251. Serban M, Skotnicki AB, 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 Mar;18(2):175-81
252. Shafer F, Smith L, Vendetti N, i.in., *Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy.*, *Haemophilia*. 2013 Nov 29. doi: 10.1111/hae.12305.
253. Shapiro AD, Neufeld EJ, Blanchette V, i.in., *Safety of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in patients with congenital haemophilia with inhibitors: overall rFVIIa exposure and intervals following high (>240 µg kg<sup>-1</sup>) rFVIIa doses across clinical trials and registries.*, *Haemophilia*. 2014 Jan;20(1):e23-31
254. Siegmund B., Richter H., Pollmann H., [*Prophylaxis in haemophilia B. Prevention of bleeds and FIX consumption*]., *Hamostaseologie* 2010, 30 Suppl 1 (pp S35-38)
255. Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, i.in., *Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study.*, *Haemophilia*. 2014 Mar 3. doi: 10.1111/hae.12390.
256. Su Y, Wong WY, Lail A, i.in., *Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS*, *Haemophilia*. 2007 Jul;13(4):387-90
257. Tusell JM, Aznar JA, Querol F, i.in., *Results of an orthopaedic survey in young patients with severe haemophilia in Spain.*, *Haemophilia*. 2002 Mar;8 Suppl 2:38-42
258. Valentino L.A., *The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: A retrospective case series.*, *Haemophilia* 2009, 15 (3) (pp 733-742)
259. 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 subjects.*, *Haemophilia*. 2014 Jan 13. doi: 10.1111/hae.12344.
260. von der Weid N., *Haemophilia registry of the medical committee of the Swiss Haemophilia Society. Update and annual survey 2009.*, *Hamostaseologie*. 2010 Nov;30 Suppl 1:S15-9
261. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, i.in., *Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study.*, *Haemophilia*. 2013 Nov 20. doi: 10.1111/hae.12315
262. Windyga J, Stefańska E, Lopaciuk S, i.in., [*The orthopaedic status of a selected severe haemophilia group*]., *Pol Arch Med Wewn*. 2005 Jun;113(6):562-9
-

- 
263. Windyga J., Lissitchkov T., Stasyshyn O., i.in., *Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B.*, *Haemophilia* 2013. 20 (1) (pp 15-24)
-