

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

RIXUBIS® (NONACOG GAMMA) W PIERWOTNEJ PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ B

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 listopada 2016 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac nad projektem, formułowanie tekstu analizy, uzasadnienie komparatorów, definiowanie problemu decyzyjnego, zakres analiz oceny technologii medycznej

[REDACTED] status rejestracyjny i refundacyjny, aktualna praktyka kliniczna, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] wytyczne praktyki klinicznej, rekomendacje, opracowanie tekstu analizy,

[REDACTED] problem zdrowotny, charakterystyka interwencji i komparatorów.

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Baxalta Poland Sp. z o.o.

ul. Książęca 4
00-498 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	10
1.1. Cel analizy.....	10
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja i klasyfikacja	11
2.2. Epidemiologia.....	11
2.2.1. Epidemiologia na świecie.....	11
2.2.2. Epidemiologia w Polsce	12
2.3. Etiologia i patogenezą.....	14
2.3.1. Kaskada krzepnięcia krwi.....	14
2.3.2. Mechanizm powstawania hemofilii B.....	16
2.4. Historia choroby i rokowanie	17
2.4.1. Obraz kliniczny.....	17
2.4.2. Rokowanie	20
2.5. Diagnostyka	20
2.6. Leczenie.....	21
2.6.1. Profilaktyka krwawień.....	22
2.6.2. Leczenie objawowe (na żądanie).....	23
2.6.3. Koncentraty FIX dostępne w leczeniu hemofilii typu B.....	23
2.6.4. Postępowanie u chorych z hemofilią B powikłaną inhibitorem	27
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO	29
3.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej.....	30
3.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	32
4. AKTUALNY STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	35
4.1. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	35
4.1.1. Program lekowy – rutynowa profilaktyka krwawień u dzieci.....	35
4.1.2. Program terapeutyczny – „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”	37
4.1.3. Liczba pacjentów wymagających terapii antyhemofilowej.....	38
4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA	40
4.2.1. Agencje zagraniczne.....	40
4.2.2. Agencja AOTMiT	40
5. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	42
5.1. Rixubis® (nonacog gamma)	42

5.2. BeneFIX (nonacog alfa)	43
5.2.1. Osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX	45
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	51
6.1. Populacja docelowa	51
6.2. Interwencja	51
6.3. Komparatory	51
6.4. Punkty końcowe	51
7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW	53
8. BIBLIOGRAFIA	54
9. SPIS TABEL	57
10. SPIS WYKRESÓW	58
11. SPIS RYSUNKÓW	59

INDEKS SKRÓTÓW

ABR	Wskaźnik rocznej częstości występowania krwawień (<i>Annualized Bleed Rate</i>)
AEs	Zdarzenie/a niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AHCDO	Związek Dyrektorów Ośrodków Leczenia Hemofilii w Kanadzie (<i>Australian Hemophilia Centers Directors Organization</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPCC	Aktywowane koncentraty czynników zespołu protrombiny (<i>Activated Prothrombin Complex Concentrates</i>)
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (<i>Area Under the Curve</i>)
B19	Parwovirus B19 (<i>Parvovirus B19</i>)
bd	Brak danych
BIW	Dwa razy w tygodniu (<i>biweekly</i>)
BP	Część badania dotycząca bezpieczeństwa
BT	Czas krwawienia (<i>Bleeding Time</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>)
CHO	Komórki jajnika chomika chińskiego (<i>Chinese Hamster Ovary</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI95%	95-procentowy przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
C_{max}	Stężenie maksymalne (<i>Peak plasma concentration</i>)
CMV	Wirus cytomegalii (<i>Cytomegalovirus</i>)
CVAD	Centralny dostęp żylny (<i>Central Venous Access Device</i>)

DIC	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
D-Dimery	Produkty powstałe w wyniku degradacji stabilnej fibryny
EACA	Kwas epsilon-aminokapronowy (<i>Epsilon-Aminocaproic Acid</i>)
EBV	Wirus Epsteina-Barr (<i>Epstein-Barr Virus</i>)
EHC	Europejskie Konsorcjum Hemofilii (<i>European Hemophilia Consensus</i>)
EHAD	Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Towarzyszących (<i>European Association of Haemophilia and associated Disorders</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia w pięciu wymiarach (<i>Euro-Quality of Life five Dimensions Questionnaire</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FIX	Czynnik krzepnięcia IX (<i>Factor IX</i>)
HA	Hemofilia A (<i>Haemophilia A</i>)
HAS	Francuska Agencja Ochrony Technologii Medycznych (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HB	Hemofilia B (<i>Haemophilia B</i>)
HAV	Wirus zapalenia wątroby typu A (<i>Hepatitis A Virus</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	Antygeny zgodności tkankowej (<i>Human Leukocyte Antigens</i>)
HSV	Wirus opryszczki pospolitej (<i>Herpes Simplex Virus</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IR	Odzysk przyrostowy (<i>Incremental Recovery</i>)

IS	Wynik/różnica istotna statystycznie (<i>Significant</i>)
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (<i>Immune Tolerance Induction</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat</i>)
k	Liczba epizodów danego rodzaju
K	Liczba wszystkich epizodów krwawień
MASAC	Medyczna i Naukowa Rada Narodowej Fundacji Hemofilii US (<i>Medical and Scientific Advisory Council US</i>)
mc.	Masa ciała
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Leczniczych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>modified intention-to-treat</i>)
ml	Mililitr
MRT	Średni czas przebywania w organizmie (<i>Mean Residence Time</i>)
N	Liczebność próby
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NPLH	Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych na lata 2012-2018
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>non-Randomized Controlled Trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OI	Okres Interwencji
p	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p value</i>)
PCC	Koncentraty czynników zespołu protrombiny (<i>Prothrombin Complex Concentrates</i>)

pdFIX	Osoczo pochodny koncentrat IX czynnika krzepnięcia (<i>Plasma-derived Factor IX</i>)
PFA-100	Analizator funkcji płytek krwi (<i>Platelet Function Analyzer</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PK	Część badania dotycząca farmakokinetyki
PL	Program Lekowy
PLT	Liczba płytek krwi (<i>Platelet Count</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
pro	Badanie prospektywne (<i>prospective</i>)
PT	Czas protrombinowy (<i>Prothrombin Time</i>)
QW	Raz w tygodniu (<i>once a week</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
ret	Badanie retrospektywne (<i>retrospective</i>)
rFIX	Rekombinowany koncentrat IX czynnika krzepnięcia (<i>Recombinant Factor IX</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>Short Form - 36</i>)
T^{1/2}	Okres półtrwania
TAT	Kompleks trombina-antytrombina (<i>Thrombin-Antithrombin complex</i>)
TIW	Trzy razy w tygodniu (<i>three times in a week</i>)
TT	Czas trombinowy (<i>Thrombin Time</i>)
TXA	Kwas traneksamowy (<i>Tranexamic Acid</i>)
U	Jednostka międzynarodowa (<i>International Unit</i>)
UKHCDO	Organizacja skupiająca lekarzy zajmujących się leczeniem hemofilii w Wielkiej Brytanii (<i>United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization</i>)

- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Preparatów Biobójczych
- VAS** Wizualna skala analogowa
(*Visual Analogue Scale*)
- WFH** Światowa Federacja Hemofilii
(*World Federation of Haemophilia*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie preparatu **Rixubis®** (nonacog gamma) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczo pochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego,
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego preparatu Rixubis oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. Analizę rekomendacji dotyczących finansowania preparatu Rixubis oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. Przedstawienie kosztów preparatu Rixubis oraz pozostałych opcji terapeutycznych w warunkach polskich,
7. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać Rixubis w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. Proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie preparatu Rixubis ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja i klasyfikacja

Hemofilia B (choroba Christmаса) to wrodzona skaza krwotoczna wywołana niedoborem lub zaburzeniem aktywności czynnika IX krzepnięcia krwi (FIX), białka naturalnie występującego we krwi, odpowiedzialnego za hamowanie procesów krwawienia. [1, 2] Choroba dziedziczona jest jako cecha recesywna, sprzężona z płcią. [3]

Stopień niedoboru czynnika krzepnięcia wyrażony jako odsetek normy lub w jednostkach międzynarodowych (U) jest podstawą klasyfikacji ciężkości choroby. Jedna jednostka międzynarodowa odpowiada aktywności FIX zawartej w 1 ml prawidłowego osocza pozyskanego z krwi zmieszanej z 3,2-procentowym roztworem cytrynianu sodu w proporcji 9:1. Prawidłowa aktywność czynnika mieści się w przedziale od 0,5 do 1,5 U w 1 ml osocza (50–150% normy).

Wyróżnia się trzy postacie hemofilii B, w zależności od stopnia niedoboru czynnika IX krzepnięcia:

- postać ciężka: FIX <1% normy (lub <0,01 U/ml),
- postać umiarkowana: FIX 1-5% normy (lub 0,01–0,05 U/ml),
- postać łagodna: FIX 5-50% normy (lub 0,05–0,5 U/ml).

U niektórych chorych (zwłaszcza na postać ciężką hemofilii B) pod wpływem terapii z wykorzystaniem FIX dochodzi do wytworzenia przeciwciał anty-FIX, które blokują jego działanie. Przeciwciała te określa się mianem inhibitora lub krążącego antykoagulantu FIX. [4]

2.2. Epidemiologia

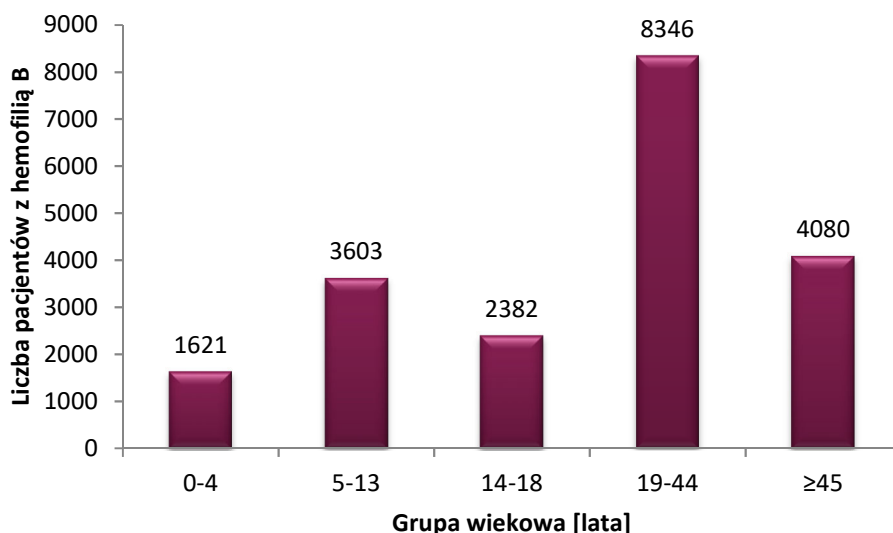
2.2.1. Epidemiologia na świecie

Hemofilia to jedna z chorób rzadkich występująca na świecie u około 400 000 osób. Zachorowalność na hemofilię wynosi 1:10 000 żywych urodzeń, przy czym głównie chorują mężczyźni (1:5 000 męskich noworodków). [5] Najczęstszą przyczynę niedoborów krzepnięcia stanowi hemofilia A odpowiadająca za 80–85% przypadków, natomiast hemofilię B diagnozuje się u 15–20% osób z hemofilią. [5] Zgodnie z oszacowaniami Światowa Federacja Hemofilii (WFH) około 1:50 000 osób na świecie rodzi się z hemofilią B, natomiast 1:10 000 z hemofilią A. [6]

Głównym źródłem informacji o rozpowszechnieniu hemofilii na świecie jest Światowa Federacja Hemofilii (WFH), która od 1998 roku zbiera dane dotyczące opieki nad pacjentami z hemofilią. W 1999 roku po raz pierwszy opublikowano raport WFH dotyczący chorobowości hemofilii na świecie. Z roku na rok wydawane są kolejne raporty zawierające aktualny stan hemofilii na świecie.

W ostatnim badaniu ankietowym z 2014 roku obejmującym 106 krajów o łącznej populacji 6,40 miliarda osób (91% populacji światowej) zidentyfikowano 28 775 osób z hemofilią B, co odpowiada rozpowszechnieniu na poziomie 0,44/100 tys. mieszkańców. Informacje o płci chorych dostępne były dla 26 008 osób, z czego 96,2% (25 024) stanowili mężczyźni, natomiast pozostałe 3,8% – kobiety. Największy odsetek chorych z hemofilią B stanowią pacjenci w wieku od 19 do 44 lat (42%) oraz dzieci ≤18. r.ż. (38%) (Wykres 1). [7]

Wykres 1.
Liczba pacjentów z hemofilią B w zależności od wieku^a [7]



a) Wartości przybliżone, wyliczone z danych procentowych zachorowalności na hemofilię B w poszczególnych grupach wiekowych

2.2.2. Epidemiologia w Polsce

2.2.2.1. Zachorowalność i chorobowość hemofilii B

Szacuje się, że częstość występowania hemofilii A i B w Polsce wynosi 1:12 300 mieszkańców. [1] Hemofilia B w Polsce diagnozowana jest sześć razy rzadziej niż hemofilia A. Zapadalność na tę postać choroby szacuje się na 1 na 30 000 męskich noworodków, a jej rozpowszechnienie wynosi 1:100 000 mieszkańców. [1, 2, 4]

Szczegółowe dane dotyczące liczby zachorowań na hemofilię i inne wrodzone skazy krwotoczne rejestrowane są przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w Warszawie od 1991 roku. Według stanu na 13.09.2013 roku na hemofilię w Polsce cierpi 2684 chorych, w tym 378 osób z hemofilią B. Postać ciężka choroby stanowi ponad 48% wszystkich przypadków hemofilii B (Tabela 1). [1]

Tabela 1.
Dorośli i dzieci ze zdiagnozowaną hemofilią w Polsce – rejestr IHiT (13.09.2013)

	Rodzaj hemofilii	Liczba osób zdiagnozowanych	
		Hemofilia B	Hemofilia A
Hemofilia wrodzona	Ciężka	184	1071
	Powikłana inhibitorem	4	148
	Umiarkowana	85	331
	Łagodna	105	713
	Ogółem	378	2263
		2684	
	Nabyta	43	

Według danych NFZ, zbieranych do 12 lipca 2012 roku, liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D67 „Dziedziczny niedobór czynnika IX” wynosiła:

- 467 chorych w 2010 roku
- 402 chorych w 2011 roku
- 227 chorych od stycznia do lipca 2012 roku (Tabela 2). [8]

Tabela 2.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 i D67 – dane NFZ (12.07.2012)

Kod ICD-10	Rok realizacji programu		
	2010	2011	2012 (stan na lipiec)
D67 (Hemofilia B)	467	402	227
D66 (Hemofilia A)	2095	2009	1252
Ogółem	2456	2331	1446

Według danych Narodowego Centrum Krwi zebranych z 13 ośrodków pediatrycznych w Polsce (przystosowanych do leczenia dzieci z hemofilią i pokrewnymi skazami krwotocznymi), średnio kwartalnie leczone były 74 osoby poniżej 18. r.ż. z hemofilią B, spośród których 38 miało ciężką postać hemofilii B. Liczba dzieci z hemofilią A wynosiła średnio 353 w przeliczeniu na kwartał (Tabela 3). [9]

Tabela 3.
Średnia populacja pacjentów leczonych na hemofilię w ośrodkach w Polsce (w przeliczeniu na kwartał) – dane NCK (lipiec 2013)

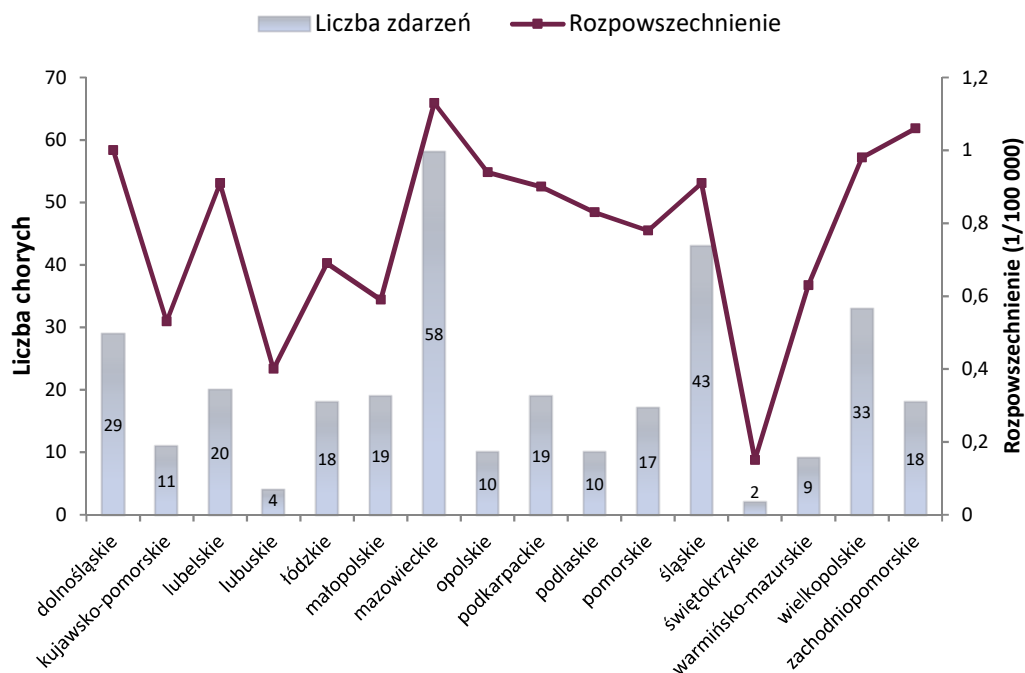
Wiek		Liczba osób leczonych	
		Hemofilia B	Hemofilia A
Dzieci ≤18 r.ż.	ogółem	74	353
	postać ciężka	38	244
	Ogółem	183	1126

2.2.2.2. Rozpowszechnienie hemofilii B w zależności od regionu

Częstość występowania hemofilii w Polsce różni się w zależności od regionu. Dostępne dowody z narodowego rejestru chorych na hemofilię wskazują, iż spośród 16 ocenianych województw w 2004 roku hemofilia najrzadziej występowała w województwie świętokrzyskim (1:19 700), a najczęściej w województwie mazowieckim (1:12 300) (Wykres 2). [10, 11]

Wykres 2.

Rozpowszechnienie hemofilii w Polsce względem regionu – rejestr IHiT, 2004 [10, 11]



2.3. Etiologia i patogeneza

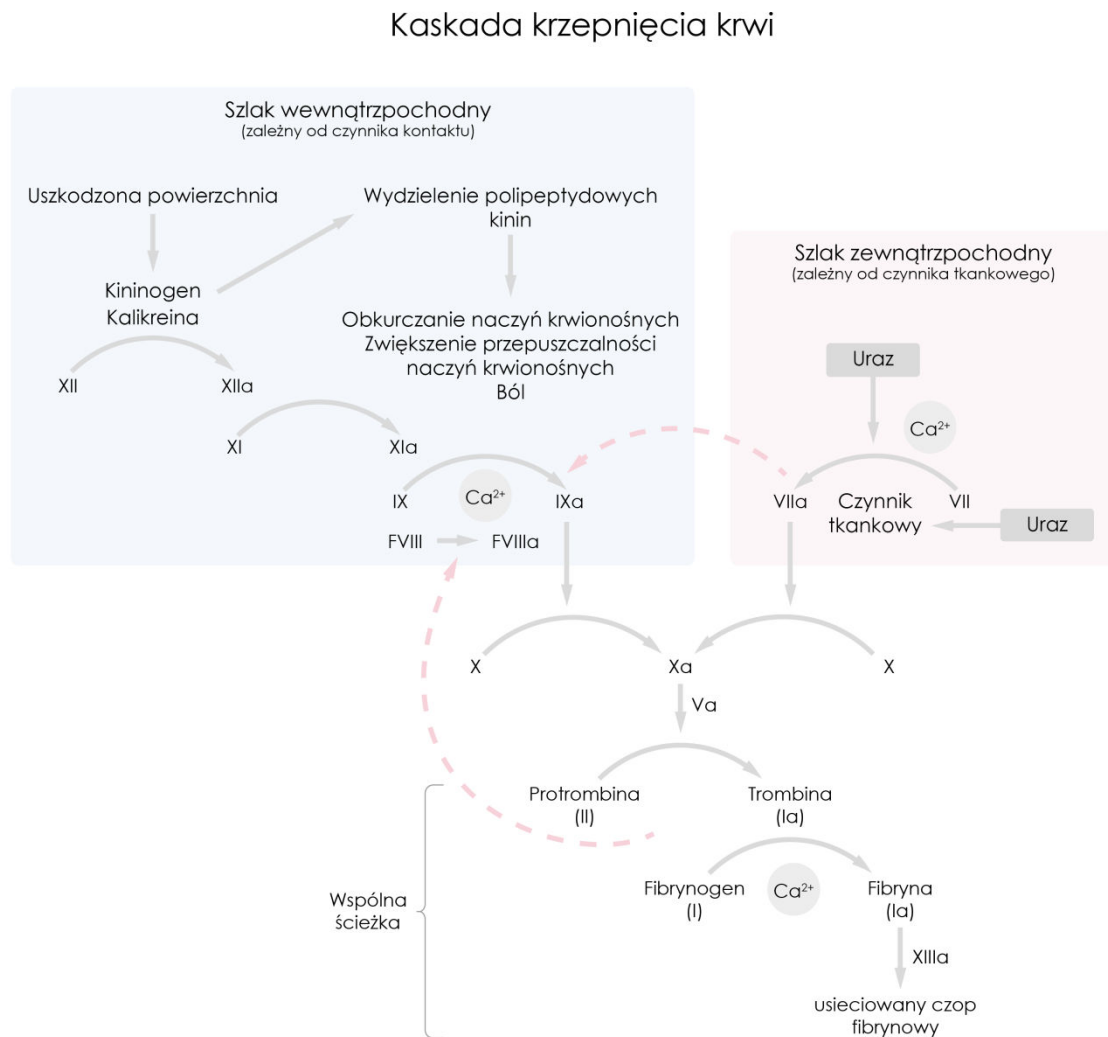
2.3.1. Kaskada krzepnięcia krwi

Proces krzepnięcia jest procesem ściśle regulowanym i dynamicznym, biorą w nim udział trzy najważniejsze komponenty: ściana naczyń krwionośnych, płytki krwi oraz enzymatyczny mechanizm kaskady krzepnięcia. Osoczowe czynniki krzepnięcia, stanowiące enzymatyczny komponent układu krzepnięcia, podzielone są na trzy grupy: czynniki zespołu protrombiny (FIX, FII, FVII i FX), czynniki wrażliwe na trombinę (FI, FV, FVIII, FXI, FXIII) oraz czynniki kontaktu. Białka z grupy czynników zespołu protrombiny są glikoproteinami zależnymi od witaminy K posiadającymi aktywność proteazy serynowej. Czynniki te produkowane i uwalniane są w formie nieaktywnych zymogenów, których aktywacja polega na wzajemnej, ograniczonej proteolizie. Mianem kaskady krzepnięcia określa się

łańcuchowy proces aktywacji czynników krzepnięcia krążących we krwi, w wyniku której ostatecznie fibrynogen przekształcany jest do aktywnej fibryny co umożliwia tym samym utworzenie czopu fibrynowego. [12, 13] FIX jest syntetyzowany w wątrobie w formie nieaktywnego zymogenu. W wyniku aktywacji wewnątrzpochodnej kaskady krzepnięcia FIX przekształcany jest do aktywnej proteazy FIXa przez FXIa. FIXa w połączeniu z kofaktorem FVIIIa i przy udziale jonów wapnia katalizuje rozkład wiązania między arginina i izoleucyną w cząsteczce FX. Z kolei FXa posiada zdolność aktywacji trombiny, która katalizuje rozkład wspomnianego już fibrynogenu co prowadzi do utworzenia skrzepu. [12–14]

Cały proces krzepnięcia można umownie podzielić na dwa etapy: hemostazę pierwotną i wtórną. W pierwszym etapie (hemostaza pierwotna) następuje skurcz mięśniówki gładkiej naczyń, aktywacja, adhezja i agregacja płytek krwi w miejscu zranienia oraz utworzenie czopu płytkowego. W drugim etapie (hemostaza wtórna) w wyniku aktywacji kaskady krzepnięcia krwi dochodzi do wytworzenia fibryny, która wzmacnia utworzony w hemostazie pierwotnej czop. [12] U pacjentów z hemofilią B hemostaza pierwotna przebiega prawidłowo, natomiast upośledzeniu ulega hemostaza wtórna (proces krzepnięcia nie zostaje ukończony). Niedobór FIX prowadzi do terminacji szlaku wewnątrzpochodnego kaskady krzepnięcia krwi, co znacząco ogranicza tempo aktywacji FX do FXa, a w konsekwencji również tworzenie czopu fibrynowego. Powstająca niedostateczna ilość trombiny (w wyniku niedoboru czynników krzepnięcia krwi) powoduje, że płytkowy czop hemostatyczny powstający na skutek zranienia nie jest wystarczająco wzmocniony fibryną, przez co wykazuje skłonność do nadmiernego krwawienia. [4] Schemat przebiegu kaskady krzepnięcia krwi zobrazowano poniżej (Rysunek 1). [12, 15]

Rysunek 1.
Kaskada krzepnięcia krwi

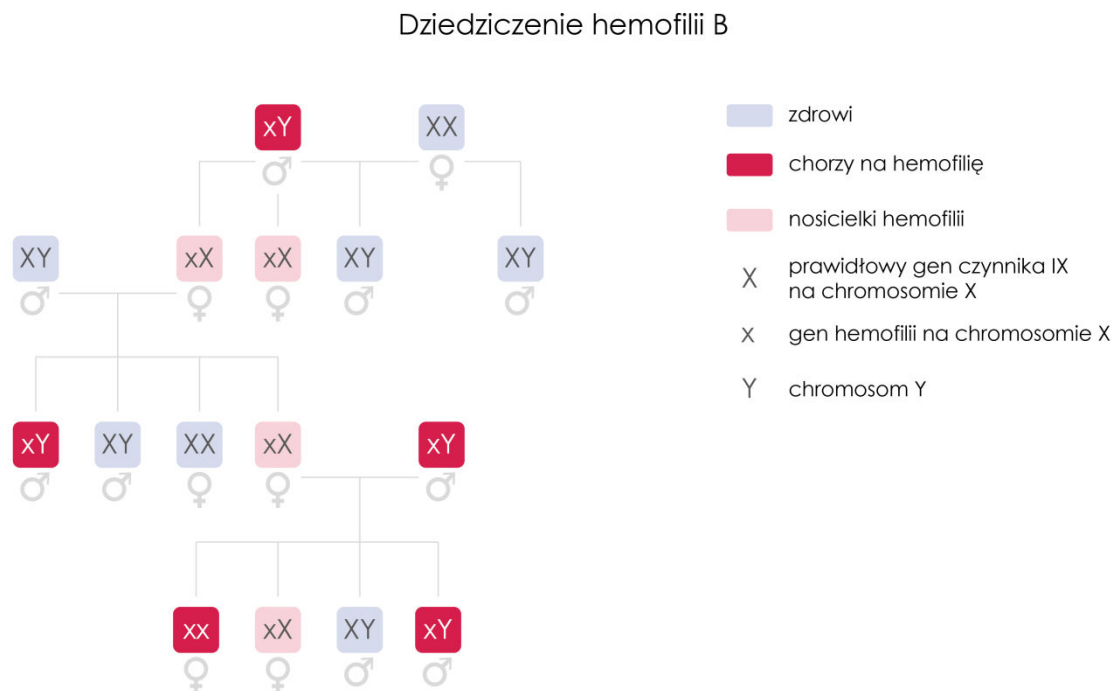


2.3.2. Mechanizm powstawania hemofilii B

Hemofilia B to choroba dziedziczna wywołana mutacją genu FIX zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu X prowadząca do braku syntezy lub obniżenia ekspresji funkcjonalnego FIX. Do tej pory opisano ponad 2100 mutacji we wszystkich regionach genu FIX prowadzących do wystąpienia hemofilii. Najczęstszym defektem są mutacje punktowe, rzadziej mutacje przesunięcia ramki odczytu, miejsc odpowiadających za składanie (ang. *splicing*) oraz duże rearanżacje w obrębie chromosomów. Inną charakterystyczną grupę mutacji stanowią punktowe zmiany w regionie promotorowym genu kodującego FIX, prowadzące do rozwoju tzw. hemofilii B typu Leyden. W jej przebiegu poziom FIX < 1% u dzieci, przy czym na ogół zaczyna się stopniowo podnosić w okresie dojrzewania, by ostatecznie uzyskać aktywność bliską normalnej. [4, 16]

Skaza krwotoczna typu B jako choroba recesywna, sprzężona z płcią, objawia się głównie u mężczyzn, kobiety są zaś nosicielkami zmutowanego genu. U około 30%–50% chorych przyczynę hemofilii B stanowią spontaniczne mutacje, zaś u pozostałych pacjentów choroba jest dziedziczona. Mężczyźni w obrębie jednej rodziny ze względu na dziedziczenie genu z tą samą mutacją cierpią na identyczną postać hemofilii B. [4] Zasady dziedziczenia hemofilii B przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Zasady dziedziczenia hemofilii B [2]



2.4. Historia choroby i rokowanie

2.4.1. Obraz kliniczny

Hemofilia B jest skazą krwotoczną ujawniającą się już w pierwszych latach życia dziecka. [2] Nasilenie objawów choroby zależne jest od stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia IX (Tabela 4). [2, 3] U pacjentów z łagodną postacią hemofilii krwawienia dostawowe i domięśniowe praktycznie nie występują. Krwawienia ujawniają się dopiero podczas zabiegu chirurgicznego lub w skutek doznanego urazu. Chorzy z aktywnością FIX przekraczającą 25% normy mogą prowadzić normalny tryb życia bez świadomości choroby. W umiarkowanej postaci choroby krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się jedynie sporadycznie, nie są samoistne i występują znacznie rzadziej niż w postaci ciężkiej choroby, natomiast krwawienia pourazowe stanowią porównywalne zagrożenie w obu postaciach choroby (Tabela 4). [2, 3] W ciężkiej postaci hemofilii dzieci rodzą się pozornie zdrowe, zwykle nie krwawiąc

przy odpadaniu kikutu pępowiny. Pierwsze objawy choroby, w postaci krwotoków podskórnych i domięśniowych oraz wydłużonego czasu krzepnięcia krwi po zranieniu wargi lub języka, występują na przełomie 1. i 2. r.ż. [16] U nieleczonych dzieci w wieku 3–4 lat pojawiają się samoistne krwawienia dostawowe, występujące z częstością 30–40 epizodów rocznie. Do najbardziej narażonych lokalizacji należą stawy kolanowe, łokciowe i skokowo-goleniowe. [2] Niezależnie od stopnia ciężkości hemofilii niebezpieczeństwo stanowią również krwawienia będące następstwem doznanego urazu, skaleczenia, zabiegu chirurgicznego, diagnostycznego (nakłucie, nacięcie), jak i stomatologicznego (usunięcie zęba) (Tabela 4). [2]

Powtarzające się krwotoki dostawowe powodują trwałe zmiany w tkankach miękkich, elementach chrzęstnych i kostnych stawu, a w konsekwencji prowadzą do destrukcji stawu, czyli artropatii hemofilowej (Tabela 4). [2] Nawracający charakter krwawień prowadzi do coraz większego zniszczenia stawu z następczym utwaleniem przykurczu, aż do całkowitego ograniczenia jego ruchomości. [16, 17]

W wyniku ostrego wylewu krwi do stawu, dochodzi do powiększenia jego objętości, bólu, wzmożonego ocieplenia skóry nad stawem i ograniczenia jego ruchomości. Często obserwuje się tzw. okres prodromalny, podczas którego chory odczuwa łagodną, niebolesną sztywność, mrowienie bądź drętwienie w okolicy stawu. [17]

Ponadto wyróżnia się krwawienia do mięśni, narządów wewnętrznych i jam ciała, w tym krwawienia:

- zaotrzewnowe do mięśnia biodrowo-lędźwiowego,
- wewnątrzczaszkowe (wysoka śmiertelność),
- z przewodu pokarmowego (związane z chorobą wrzodową żołądka lub zapaleniem błony śluzowej żołądka),
- do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej (asfiksja),
- krwiomocz. [1, 2]

Tabela 4.
Nasilenie objawów hemofilii B w zależności od stopnia niedoboru czynnika krzepliwości [18]

Postać hemofilii B	Aktywność czynnika krzepliwości IX	Charakterystyka głównych objawów
Ciężka	<1% normy (lub <0,01 U/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Krwawienia dostawowe: pojawiają się w 2-3 r. ż., najczęściej obejmują stawy kolanowe, łokciowe i skokowo-goleniowe i są skutkiem drobnych urazów, w późniejszych latach dominują samoistne wylewy krwi, a ich powtarzający się charakter powoduje zwyrodnienie stawu; • Krwawienia domięśniowe: samoistne lub na skutek urazu, głównie obejmują golenie, pośladki, uda, przedramiona, mięsień biodrowo-łędźwiowy, powstały krwiak bardzo często uciska naczynia krwionośne i nerwy, nieprawidłowe leczenie krwawień domięśniowych może powodować, np. stopę końską lub przykurcz Vo kmanna; • Krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej: mogą powodować ucisk na drogi oddechowe, wskazane jest szybkie rozpoczęcie leczenia pozwalające zapobiec intubacji lub tracheotomii; • Krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego: zazwyczaj związane z chorobą wrzodową żołądka/dwunastnicy lub zapaleniem błony śluzowej żołądka, u pacjentów chorujących dodatkowo na WZW-C i WZW-B krwawic mogą żyłaki przełyku lub dno żołądka spowodowane nadciśnieniem w układzie żyły wrotnej; • Krwiomocz: może być spowodowany kamicą dróg moczowych, często z współwystępującym bólem w okolicy lędźwiowej, intensywny krwiomocz może prowadzić do poważnej niedokrwistości; • Krwawienia śródczaszkowe: dotyczą około 5% chorych i są częstą przyczyną zgonu; • Krwawienie po usunięciu stałego zęba lub migdałków oraz krwawienia z ran operacyjnych u pacjentów, którzy nie otrzymali odpowiedniego leczenia hemostatycznego: nierzadko bardzo obfite, występujące nawet po kilku godzinach od zabiegu chirurgicznego, nieleczone prowadzą do wykrwawienia chorego.
Umiarkowana	1–5% normy (lub 0,01–0,05 U/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Krwawienia dostawowe: występują rzadziej niż w ciężkiej postaci hemofilii, przeważnie na skutek doznanego urazu, zazwyczaj lokalizują się w jednym lub dwóch stawach, rzadko prowadzą do zwyrodnienia stawów; • Krwawienia domięśniowe: występują bardzo rzadko; • Krwawienia pourazowe: zarówno otwarte i zamknięte są równie groźne jak w ciężkiej postaci hemofilii.
Łagodna	5–40% normy (lub 0,05–0,4 U/ml).	<ul style="list-style-type: none"> • Samoistne krwawienia dostawowe i domięśniowe praktycznie nie występują.

Hemofilia B doprowadza nie tylko do uszkodzeń narządu ruchu na skutek licznych wylewów krwi do stawów, ale również wpływa na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Nawracające krwawienia dostawowe i domięśniowe mogą mieć długofalowe konsekwencje kliniczne w zakresie ograniczenia funkcjonalności, przez co bezpośrednio wpływają na pogorszenie jakości życia pacjentów. [1, 3] Ponadto chorzy bardzo często wymagają rehabilitacji z powodu niepełnosprawności kończyn, a u dorosłych z zaawansowaną artropatią hemofilową konieczne stają się naprawcze zabiegi ortopedyczne, w tym wszczepianie endoprotez. [1, 19]

Wyniki badania PIVOTAL, którym objęto pacjentów z ciężką i umiarkowanie ciężką hemofilią B wskazują, że w porównaniu do osób zdrowych, chorzy na hemofilię B charakteryzują się znacznie obniżoną jakością życia związaną zarówno ze zdrowiem fizycznym, jak i psychicznym. [20]

Stresorami wpływającymi na jakość życia pacjentów są także czynniki psychospołeczne, takie jak:

- poznanie diagnozy,
- ciężkość choroby,
- ból,

- epizody krwawienia,
- deformacje stawów,
- oraz ograniczenie aktywnego trybu życia (sport, praca, edukacja). [21, 22]

Dodatkowo stres towarzyszący różnym wydarzeniom życiowym może odpowiadać za zwiększoną podatność do krwawień i przez to wpływać na pogorszenie jakości życia. [23] Nasilenie stresorów różni się w zależności od warunków ekonomicznych, tła kulturowego, wsparcia ze strony najbliższych, osobistych wartości i indywidualnych cech pacjenta, istotny jest również dostęp do leczenia i poziom tego leczenia. [17, 21]

2.4.2. Rokowanie

Rokowanie odnoszące się do życia i zdrowia w większości przypadków jest dobre, jednak zależy od zastosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. [2] Oczekiwana długość życia związana jest jednak z ciężkością choroby oraz z występującymi infekcjami wirusowymi. Śmiertelność wśród chorych na postać ciężką hemofilii jest 4–6 razy większa niż u chorych na postać łagodną. Postać łagodna hemofilii u pacjentów niezakażonych wirusem HIV nie powoduje skrócenia oczekiwanej długości życia. [24]

Zakażenie wirusem HIV jest główną przyczyną zgonu wśród chorych na hemofilię, odpowiadającą za 55% wszystkich zgonów. U osób zakażonych HIV krwotok wewnętrzny stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonu, a ryzyko jego wystąpienia w ciągu życia chorego wynosi od 2% do 8%. [24]

Długość życia chorych z ciężką postacią hemofilii jest wciąż mniejsza niż wśród osób zdrowych, niemniej zbliża się do średniej wartości dla ogółu mężczyzn. [1] Składa się na to wiele czynników, a wśród nich zmiana modelu opieki, postęp w zakresie badań genetycznych i preparatów czynników krzepnięcia, wprowadzenie nowych metod terapii oraz poprawa bezpieczeństwa koncentratów czynników krzepnięcia. [1, 25]

2.5. Diagnostyka

Rozpoznanie choroby określa się na podstawie objawów klinicznych, wywiadu rodzinnego (zwłaszcza od strony matki osoby chorej) oraz badań laboratoryjnych (przesiewowe). Badania diagnostyczne mają na celu ustalenie przyczyny nadmiernego krwawienia. W tym celu zaleca się w pierwszej kolejności badania przesiewowe, do których zaliczamy oznaczenie:

- liczby płytek krwi (PLT),
- czasu krwawienia (BT) lub okluzji w urządzeniu PFA-100 lub PFA-200 (analizator funkcji płytek krwi),
- czasu protrombinowego (PT),
- przedłużonego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT).

- czasu trombinowego (TT) lub stężenie fibrynogenu.

Badaniem laboratoryjnym potwierdzającym diagnozę jest poziom aktywności prokoagulacyjnej FIX w pomiarze jednostopniowym opartym na oznaczeniu APTT lub dwustopniowym z wykorzystaniem substratu chromogennego (rzadziej używany). Można wykonać także badania genetyczne, potwierdzające nosicielstwo. [2, 4]

Tabela 5.
Badania przesiewowe w kierunku Hemofilii B

Badanie diagnostyczne	Diagnoza	
	Hemofilia B	Osoba zdrowa
Liczba płytek krwi	W normie	W normie
BT	W normie	W normie
PFA-100	W normie	W normie
PT	W normie	W normie ^b
APTT	Wydłużony lub w normie ^a	W normie ^c
TT/stężenie fibrynogenu	W normie	W normie

BT – czas krwawienia (*Blood Time*); PFA-100 – analizator funkcji płytek krwi (*Platelet Function Analyzer*); PT – czas protrombinowy (*Prothrombin Time*); APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*Activated Partial Thromboplastin Time*); TT – czas trombinowy (*Thrombin Time*);
a) aktywność czynnika IX większa od 30% normy;
b) 12-16s lub INR 0,85-1,15;
c) 26-40s.

Po wykonaniu badań przesiewowych konieczne jest ustalenie stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia, zalecane jest także ustalenie typu mutacji sprawczej. [2, 4]

Badaniami przesiewowymi powinny być objęte przede wszystkim dzieci, u których istnieje wyraźna tendencja do częstych krwawień ze śluzówki, powstawania siniaków; oraz dorośli, u których występowała historia zaburzeń krzepnięcia krwi w rodzinie. [2, 4]

2.6. Leczenie

Hemofilia B jest chorobą nieuleczalną, jednakże można spowolnić jej postęp, a także poprawić komfort życia pacjenta przez zastosowanie odpowiedniego postępowania terapeutycznego, obejmującego profilaktyczne podawanie czynników krzepnięcia oraz leczenie objawowe („na żądanie”).

Podstawowym postępowaniem w leczeniu hemofilii B jest terapia substytucyjna polegająca na zwiększeniu aktywności niedoborowego czynnika IX w krwiobiegu. Zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu objawowym krwawień stosowane są:

- osoczo pochodne czynniki krzepnięcia IX (pdFIX) – wytwarzane z osocza ludzkiego;
- rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (rFIX) – wytwarzane na drodze inżynierii genetycznej;

- rekombinowane preparaty FIX o przedłużonym okresie półtrwania (EHLrFIX) – wytwarzane na drodze inżynierii genetycznej i połączone fragmentem Fc immunoglobuliny G;
- desmopresyna;
- leki wspomagające – antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne. [18]

Leczenie hemofilii odbywa się w większości przypadków w warunkach domowych. W zależności od ciężkości choroby i stanu klinicznego pacjenci zgłaszają się co 3–12 miesięcy do ośrodków, w celach kontrolnych. Czynniki wydawane są do domu po odpowiednim przeszkoleniu pacjentów lub rodziców/opiekunów. W momencie wystąpienia krwawień zagrażających życiu lub wystąpieniu bólu należy rozpocząć leczenie szpitalne. [26]

2.6.1. Profilaktyka krwawień

Postępowanie profilaktyczne, polegające na regularnym podawaniu czynnika krzepnięcia IX, ma na celu zapobieganie krwawieniom, a tym samym ochronę przed artropatią hemofilową. Głównym założeniem terapii jest utrzymanie stężenia czynnika IX w krwi powyżej 1% normy. W zależności od czasu stosowania w ciągu roku, okoliczności oraz momentu wdrożenia wyróżniamy profilaktykę:

- **pierwotną** – wprowadzona przed pojawieniem się zmian degeneracyjnych stawów i wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjentów przed ukończeniem 3. r.ż.,
- **wtórna** – wprowadzona po przebyciu dwóch lub więcej wylewów krwi do dużych stawów i przed wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych w stawach,
- **trzeciorzędową** – wprowadzona po wystąpieniu zmian zwyrodnieniowych w stawach,
- **okresową** – stosowana profilaktycznie (Tabela 6). [4, 18, 26]

Tabela 6.
Rodzaje postępowania profilaktycznego w hemofilii B [18]

Rodzaj profilaktyki	Postać hemofilii B	Rozpoczęcie terapii	Terapia	Czas stosowania/rok
Pierwotna (długoterminowa)	Ciężka	Przed wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych w stawach i przed 2 jawnym klinicznie krwawieniem do dużego stawu* u pacjenta < 3. r.ż.	Regularne wstrzyknięcia koncentratu FIX	Zamiar stosowania przez 52 tyg./rok (realizowane przez ≥ 45 tyg./rok)
Wtórna (długoterminowa)	Ciężka	Po wystąpieniu ≥2 krwawień do dużych stawów* i przed wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych w stawach	Regularne wstrzyknięcia koncentratu FIX	Zamiar stosowania przez 52 tyg./rok (realizowane przez ≥ 45 tyg./rok)
Trzeciorzędowa (długoterminowa)	–	Po wystąpieniu zmian zwyrodnieniowych w stawach (rozważyć u chorych na ciężką HB z artropatią hemofilową)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu FIX	Zamiar stosowania przez 52 tyg./rok (realizowane przez ≥ 45 tyg./rok)
Okresowa (inna forma)	–	Profilaktycznie	Okresowe wstrzyknięcia koncentratu FIX	< 45 tyg/rok

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

Profilaktyka stosowana jest głównie w leczeniu dzieci chorych na ciężką postać hemofilii B. W Polsce od 2008 roku wszystkie dzieci z ciężką postacią hemofilii B oraz dzieci z umiarkowaną postacią i krwawieniami do stawów przed ukończeniem 18. r.ż. objęte są programem profilaktycznym. [26]

Wynikiem działania zapobiegającego krwawieniom do stawów jest możliwość zwiększenia aktywności fizycznej chorych, umożliwienie przeprowadzenia fizykoterapii oraz znaczna poprawa jakości życia pacjentów. [27]

2.6.2. Leczenie objawowe (na żądanie)

Leczenie objawowe stosowane jest w momencie aktywnego krwawienia i określane jest mianem leczenia na żądanie (ang. *on-demand*). [18] Polega ono na podaniu wlewu koncentratu czynnika IX w przypadku wystąpienia krwawienia zarówno u chorych nieotrzymujących substytucyjnej profilaktyki, jak i u pacjentów otrzymujących regularną profilaktykę krwawień koncentratami FIX. [26]

2.6.3. Koncentraty FIX dostępne w leczeniu hemofilii typu B

Pośród dostępnych na rynków preparatów wyróżnia się dwa rodzaje koncentratów FIX w zależności od zastosowanej metody wytwarzania:

- osoczopochodne (pdFIX) – zawierają FIX pozyskiwany z puli osocza ludzkiego pobranego od wielu dawców. W toku produkcji pdFIX stosuje się procesy mające na celu inaktywację i eliminację wirusów. [28]
- rekombinowane (rFIX) – wytwarzane metodami inżynierii genetycznej z komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego, nerki zarodka chomika chińskiego), do których wprowadza się gen czynnika IX, oczyszcza go metodami chromatografii immunopowinowactwa, stabilizuje oraz poddaje procesom inaktywacji wirusów.
- rekombinowane FIX o przedłużonym okresie półtrwania (EHLrFIX) – wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. Preparaty te zawierają FIX połączony z innymi białkami, np.: rekombinowaną ludzką albuminą (albutrepenonacog alfa) lub z fragmentem Fc immunoglobuliny G (eftrenonacog alfa), które hamują degradację lizosomalną przez komórki śródbłonna, przedłużając tym samym okres półtrwania w krążeniu. [18]

2.6.3.1. Właściwości farmakokinetyczne

Stosowane od dawna koncentraty pdFIX oraz preparaty stanowiące produkt inżynierii genetycznej (rFIX) są białkami posiadającymi identyczną sekwencję aminokwasową o tych samych właściwościach farmakodynamicznych. Substancje aktywne obu preparatów różnią się jednak pod względem modyfikacji posttranslacyjnych, co wynika z różnic we wzorach glikozylacji pomiędzy komórkami ludzkiego organizmu oraz liniami komórek zwierzęcych wykorzystywanych powszechnie do produkcji rFIX. Zmiany te nie wpływają na skuteczność preparatu, powodują jednak różnice w parametrach

farmakokinetycznych w porównaniu do czynników osoczopochodnych, które należy uwzględnić w ustaleniu odpowiedniego dawkowania preparatów rekombinowanych. [18, 29, 30]

Najważniejszym parametrem w ocenie farmakokinetyki koncentratów czynników krzepnięcia jest **odzysk przyrostowy** (IR ang. *incremental recovery*), czyli wzrost osoczowej aktywności FIX w pierwszej godzinie po podaniu dożylnym koncentratu. [31] Z kolei miarami charakteryzującymi tempo wchłaniania oraz eliminacji preparatu są: **pole powierzchni pod krzywą stężenia** leku we krwi zależne od czasu ($AUC_{0-\infty}$), **stężenie maksymalne** leku we krwi (C_{max}) oraz **średni czas przebywania** leku w organizmie (MRT). [30] Informacja na temat biologicznego **okresu półtrwania** ($T^{1/2}$), czyli czasu, po upływie którego stężenie leku we krwi zmniejsza się o połowę, pozwala na dostosowanie odpowiedniej częstotliwości dawkowania leków. [30]

2.6.3.2. Dawkowanie FIX

Dawkowanie koncentratów FIX zależy w dużej mierze od sytuacji klinicznej i aktywności czynnika IX w osoczu. [4, 18]

Różnice farmakokinetyczne pomiędzy czynnikami rFIX i pdFIX wyrażają się w około 1,25-krotnie mniejszym odzysku *in vivo* rFIX w porównaniu do pdFIX. Dożylne podanie 1 jednostki międzynarodowej (U) pdFIX na 1 kg masy ciała przyczynia się do wzrostu aktywności FIX w osoczu chorego o około 1U/dl, natomiast wstrzyknięcie 1 U rFIX na 1 kg masy ciała powoduje zwiększenie aktywności FIX w osoczu pacjenta o około 0,8 U/dl. W celu określenia odpowiedniej dawki wyjściowej stosuje się wzory:

$$\text{Dawka pdFIX (U)} = \text{pożądane zwiększenie aktywności czynnika IX w osoczu biorcy (\%)} \times \text{masa ciała (kg)}$$

$$\text{Dawka rFIX (U)} = \text{pożądane zwiększenie aktywności czynnika IX w osoczu biorcy (\%)} \times \text{masa ciała (kg)} \times 1,25 \text{ [18]}$$

Częstotliwość dawek wynika z biologicznego półtrwania czynnika IX wynoszącego około doby. Wstrzyknięcia powtarza się co 12, 18 lub 24 godziny w zależności od sytuacji klinicznej. [18]

W profilaktyce długoterminowej (pierwotna i wtórna) koncentraty czynnika krzepnięcia IX stosuje się 2 razy w tygodniu w dawkach 25–50 U/kg. [18]

Tabela 7.
Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia IX w leczeniu chorych z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii B. [18]

Wskazanie	Schemat	Wymagana aktywność czynnika IX (%normy)	Czas trwania terapii (dni)
Wylewy krwi do stawów, mięśni, krwawienia z nosa i dziąseł	–	40-60	1-2, w razie konieczności zwiększenie dawki i czasu leczenia

Wskazanie	Schemat	Wymagana aktywność czynnika IX (%normy)	Czas trwania terapii (dni)
Mięsień biodrowo-lędźwiowy	I	60-80	1-2
	II	30-60	3-5, czasem dłużej, dodatkowo profilaktyka wtórna w czasie rehabilitacji
Centralny układ nerwowy/ głowa	I	60-80	1-7
	II	30	8-21, czasem dłużej, dodatkowo profilaktyka wtórna
Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi	I	60-80	1-7
	II	30	8-14; czasem dłużej, dodatkowo wtórna profilaktyka
Krwawienie z przewodu pokarmowego	I	60-80	1-7
	II	30	8-14
Krwimocz istotny klinicznie	–	40	3-5
Głębokie zranienia	–	40	5-7
Duże operacje chirurgiczne	I	60-80	–
		40-60	1-3
	II	30-50	4-6
		20-40	7-14
Małe operacje chirurgiczne	I	50-80	–
	II	30-60	1-5; zależnie od rodzaju zabiegu
Usuwanie zębów	–	40	Jednorazowo przed zabiegiem; wydłużenie czasu leczenia w przypadku złożonych zabiegów ekstrakcji

I – postępowanie początkowe lub przed operacją; II – dalsze postępowanie lub po operacji

a) Od dnia ekstrakcji przez 7-10 dni lek antyfibrynolityczny

Wyniki analiz farmakokinetycznych wskazują, iż koncentraty rFIX, w tym również preparat Rixubis, charakteryzują się niższym poziomem odzysku aktywności osoczowej FIX w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi. Stąd niektóre wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie większych dawek rFIX niż pdFIX, w celu uzyskania tego samego efektu terapeutycznego. [32] Według wytycznych australijskiej organizacji AHCDO (*Australian Haemophilia Centres Directors Organization*) stosunek dawki rekombinowanego FIX do osoczowego FIX powinien wynosić 1,6:1 i 1,2:1 odpowiednio dla pacjentów w wieku ≤15. r.ż., i dla pacjentów w wieku >16. r.ż. [33]

2.6.3.3. Bezpieczeństwo stosowania koncentratów czynników krzepnięcia

Historia powstania koncentratów czynników krzepnięcia sięga lat 60. i 70. XX wieku. Pierwotną metodą terapeutyczną w hemofilii B była transfuzja pełnej krwi, następnie stosowano świeżo mrożone osocze. W latach 70. i 80. świeżo mrożone osocze zastąpiono innowacyjnym produktem, liofilizowanym koncentratem czynników zespołu protrombiny (PCC), zawierającym czynniki II, VII, IX i X oraz minimalne ilości czynnika VIII i aktywnych czynników VII i IX. [26, 34]

Stosowanie PCC wiązało się jednak z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym i żylnym. Ponadto terapia substytucyjna obarczona była wysokim ryzykiem zakażeń. Koncentraty wytwarzane z puli osocza wielu dawców stanowiły źródło wirusów prowadzących do zapalenia wątroby typu B, non-A, non-B oraz C. Dopiero w 1972 roku zaczęto badać osocze dawców w kierunku obecności antygeny powierzchniowego wirusa B zapalenia wątroby (HbsAg), wcześniej jedynym testem serologicznym prowadzonym u dawców był test na kiłę. Szacuje się, iż około 60-80% pacjentów z hemofilią otrzymujących preparaty pdFIX przed 1985 rokiem mogło zostać zakażonych znajdującym się w nim wirusem HIV, co przyczyniło się do wprowadzenia obowiązkowej procedury inaktywacji wirusów (Aneks stanowiący załącznik do niniejszej analizy, Tabela 6). [34] W 1990 roku otrzymano po raz pierwszy wysokooczyszczony, osoczopochodny koncentrat czynnika IX. [26, 34] Do dziś wszystkie osoczopochodne koncentraty czynników krzepnięcia wytwarza się z puli osocza zebranego od dużej liczby krwiodawców z różnych krajów. Włączenie do puli osocza produkcyjnego płynów pobranych od chociażby jednego zainfekowanego dawcy prowadzi do zanieczyszczenia całej puli produkcyjnej, co może skutkować zainfekowaniem dużej liczby pacjentów. Stąd też w przypadku preparatów osoczopochodnych konieczne jest zachowanie rygorystycznych wymogów na etapie selekcji krwiodawców oraz wykorzystanie metod pozwalających na eliminację wszystkich znanych czynników zakaźnych.

Obecnie osoczopochodne czynniki krzepnięcia poddawane są dwóm procesom mającym na celu inaktywację i eliminację wirusów otoczkowych (HIV, HCV, HBV, CMV, EBV, HSV) i bezotoczkowych (parwovirus B19, HAV). Postępowanie takie prowadzi do wykluczenia możliwości przeniesienia wirusów otoczkowych, przy czym najprawdopodobniej nie wykazuje pełnej skuteczności w odniesieniu do wirusów bezotoczkowych. Częstość występowania parwovirusa B19 w populacji dawców krwi wynosi około 1%, co stwarza wysokie prawdopodobieństwo zanieczyszczenia puli osocza. Pomimo wprowadzenia przez producentów metod inaktywacji wirusa, badań przesiewowych w kierunku parwovirusa B19 oraz usuwania z frakcjonowania próbek osocza zawierającego ekwiwalenty genomowe DNA parwovirusa B19 w stężeniu $>1 \times 10^4$ /ml, istnieją doniesienia naukowe z 2013 roku wskazujące na 1,7 razy większe rozpowszechnienie przeciwciał przeciwko parwovirusowi B19 wśród osób przyjmujących produkty pozyskiwane z osocza niż w przypadku osób nieleczonych produktami osoczopochodnymi.

Inne istotne zagrożenie dla chorych leczonych za pomocą osoczopochodnych czynników krzepnięcia stanowią choroby wywołane przez priony – białka o nieprawidłowej strukturze β -amyloidu, stanowiące czynnik etiologiczny ciężkich schorzeń neurodegeneracyjnych, w tym: wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba, Zespół Gerstmana-Sträusslera-Scheinkera, kuru. Priony, podobnie jak inne czynniki infekcyjne, mogą być przenoszone poprzez preparaty krwiopochodne. Z uwagi na niewielkie rozmiary i dużą termostabilność prionów obecnie stosowane metody oczyszczania i inaktywacji nie pozwalają na ich eliminację z osocza. Obecnie jedynym sposobem na uniknięcie zanieczyszczenia preparatów krwiopochodnych prionami jest identyfikacja chorych oraz osób obarczonych ryzykiem choroby prionowej na etapie krwiodawstwa. W literaturze opisano przypadek wykrycia prionów (odpowiedzialne za wywołanie choroby Creutzfeldta-Jakoba) w śledzienie 70-letniego pacjenta

z hemofilią B, leczonego w połowie lat 90. XX wieku osoczopochodnym koncentratem czynnika krzepnięcia pozyskanego od dawcy, u którego w późniejszym czasie wykryto priony.

Rozwój biologii molekularnej umożliwił w 1982 roku określenie sekwencji genów czynników krzepnięcia, a tym samym wpłynął na wytworzenie pierwszych rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi. [26, 34] Koncentraty rekombinowane pozyskiwane z komórek ssaków, do których wprowadzono gen czynnika krzepnięcia krwi, oczyszcza się metodami chromatografii immunopowinowactwa, stabilizuje oraz poddaje procesom inaktywacji wirusów. [18]

Obecnie produkty rekombinowane można podzielić na trzy kategorie:

- **pierwszej generacji** – w procesie produkcji i stabilizacji używa się protein ludzkich (albumin), metody inaktywacji stosowane wobec albumin są znacznie bardziej drastyczne niż w przypadku preparatów osoczopochodnych,
- **drugiej generacji** – zbliżone do produktów pierwszej generacji, przy czym w końcowej fazie produkcji nie dodaje się albumin ludzkich, w procesie stabilizacji używa się cukrów zamiast albuminy ludzkiej,
- **trzeciej generacji** – pozbawione białek ludzkich i zwierzęcych, w procesie stabilizacji nie używa się albuminy ludzkiej. [35]

Koncentraty rekombinowane trzeciej generacji powstały w celu całkowitej eliminacji ryzyka zanieczyszczenia produktu końcowego. Poprzez modyfikację technologii wytwarzania czynników oraz zastosowania wysoce skutecznej metody eliminacji wirusów (rozpuszczalnik/detergent) otrzymano produkty całkowicie pozbawione patogenów, znajdujących się we krwi. Produkty cechują się wysokim poziomem bezpieczeństwa (brak reakcji alergicznych) oraz bardzo dobrą tolerancją. Nie zanotowano żadnego przypadku przeniesienia cząsteczek zakaźnych przez koncentraty rekombinowanego czynnika IX. [35]

Dostępne na rynku rekombinowane koncentraty czynnika IX (Rixubis oraz BeneFIX) zaliczane są do preparatów trzeciej generacji. [26, 34]

2.6.4. Postępowanie u chorych z hemofilią B powikłaną inhibitorem

U części chorych na hemofilię podawanie koncentratów czynników krzepnięcia indukuje pojawienie się poliklonalnych przeciwciał o aktywności skierowanej przeciw egzogennym czynnikom krzepnięcia zawartym w przyjmowanych lekach. W przypadku pacjentów z hemofilią B stosowane leczenie może prowadzić do rozwoju przeciwciał anty FIX. Przeciwciała te określa się często mianem inhibitora, gdyż ich obecność wpływa na znaczące obniżenie aktywności osoczowej FIX. Dlatego też krwawienia u chorych, u których w wyniku niekorzystnej reakcji immunologicznej rozwinął się inhibitor, są bardzo trudne do opanowania oraz bardziej bolesne. Wdrożenie leczenia FIX będącego standardem terapii w hemofilii B jest nieskuteczne. Pierwszorzędowym celem leczenia w tej grupie chorych jest eliminacja inhibitora, z kolei drugorzędowym celem jest zahamowanie krwawienia. [36]

Trwałe wyeliminowanie inhibitora możliwe jest poprzez zastosowanie indukcji tolerancji immunologicznej (ITI), która polega na regularnym, długookresowym podawaniu wysokich dawek czynnika krzepnięcia odpowiedzialnego za wytworzenie przeciwciał. Jednakże u pacjentów z hemofilią B terapię ITI stosuje się znacznie rzadziej niż w przypadku hemofilii A, gdyż obecność inhibitora FIX wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych na FIX. Zastosowanie terapii ITI w hemofilii B powiązane jest ponadto z wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu nerczycowego wymagającego niekiedy przewlekłego leczenia immunosupresyjnego. Tym samym odsetek niepowodzeń terapii ITI w hemofilii B sięga aż 85%. [36]

Zahamowanie krwawień w hemofilii B powikłanej inhibitorem opiera się na podawaniu koncentratów omijających inhibitor. Aktywują one proces krzepnięcia krwi z pominięciem etapu zależnego od obecności czynnika IX. [36]

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z hemofilią B przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 10 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 8).

Tabela 8.
Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia Hemofilii B

Nazwa organizacji	Region	Data wydania/aktualizacji	Tytuł	Ref.
Wytyczne polskie				
PTHIT Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów	Polska	2008/ 2016	Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhb itorem czynnika VIII i IX	[18, 36]
		2008	Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B pow kłanej inhibitorem	
Wytyczne międzynarodowe				
WFH World Federation of Haemophilia	Międzynarodowe	2012/ 2013	Guidelines for the Management of Haemophilia	[5]
Wytyczne zagraniczne				
MASAC Medical and Scientific Advisory Council USA	USA	2016	MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of haemophilia and other bleeding disorders	[37, 38]
UKHCDO United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organization	UK	2008	Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders	[39]
		2012	Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia	[40]
AHCDO Australian Haemophilia Centres Directors Organization	Australia	2006	Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products	[33]
		2016	Guidelines for the management of haemophilia in Australia	[41]
EHAD European Association of Haemophilia and associated disorders	Europa	2008	European principles of haemophilia care	[42]
EHC European Haemophilia Consensus		2014	Kreuth III: European Consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates	[43]

3.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne PTHiT wydane w 2016 roku w leczeniu hemofilii B niepowikłanej inhibitorem FIX zalecają liofilizowane koncentraty pdFIX oraz rFIX. Ze względu na minimalne ryzyko zanieczyszczenia wirusami rekomendowane w pierwszej kolejności jest stosowanie preparatów rekombinowanych w stosunku do preparatów o pochodzeniu osoczym u wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza u tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV lub HIV. W leczeniu wspomagającym dopuszcza się stosowanie antyfibrynolityków (kwas traneksamowy – TXA) i miejscowych środków hemostatycznych. [18]

Rekomendowane schematy terapeutyczne

Rekomendacje PTHiT zalecają wdrożenie profilaktyki hemofilii B z zastosowaniem koncentratu IX, a preferowaną interwencją jest czynnik rekombinowany. Proponowane rodzaje profilaktyki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9). Profilaktyka pierwotna powinna zostać wdrożona u każdego pacjenta z ciężką hemofilią B. U pacjentów, u których nie zastosowano profilaktyki pierwotnej, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej. Z kolei u chorych, u których wystąpiła artropatia hemofilowa należy rozważyć trzeciorzędową profilaktykę krwawień. Optymalne dawkowanie powinno być możliwie jak najbardziej dostosowane do indywidualnego zapotrzebowania. [18]

Tabela 9.
Rodzaje leczenia hemofilii B rekomendowane przez PTHiT [18]

Profilaktyka	Kiedy stosowana	Dawkowanie	Czas stosowania/rok
Pierwotna	Przed wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych w stawach i przed wystąpieniem 2 jawnych klinicznie krwawień do dużego stawu* przed ukończeniem 3. roku życia	25–50 U/kg mc. (2x/tyg.)	≥ 45 tyg./rok
Wtórna	Po wystąpieniu ≥2 krwawień do dużych stawów* i przed wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych w stawach	25-50 U/kg mc. (2x/tyg.)	≥ 45 tyg./rok
Trzeciorzędowa	Po wystąpieniu zmian zwyrodnieniowych w stawach	25-50 U/kg mc. (2x/tyg.)	≥ 45 tyg./rok
Okresowa	Okresowo, kiedy zwiększa się ryzyko krwawień (np. zwiększona aktywność fizyczna)	–	< 45 tyg./rok

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

Zakończenie długoterminowego leczenia można rozważyć u pacjentów z łagodnym fenotypem krwotocznym, którzy osiągnęli dojrzałość fizyczną i u których nie występują żadne samoistne krwawienia. U tych pacjentów wytyczne zalecają stosowanie okresowej profilaktyki w sytuacjach podwyższonego ryzyka wystąpienia krwawień (zwiększona aktywność fizyczna). Powrót do długoterminowej profilaktyki wskazany jest w przypadku pojawienia się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, w szczególności gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcia pracy zawodowej. Krwawienia występujące w trakcie stosowania profilaktyki leczy się tak

samo jak u pacjentów nieobjętych profilaktyką, przy czym częste krwawienia w okresie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności stosowanej terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. U pacjentów nieobjętych żadną z form profilaktyki długoterminowej, u których występują często nawracające krwawienia do określonego stawu lub mięśnia, należy zastosować przez kilka tygodni lub miesięcy regularne iniekcje FIX oraz dołączyć fizjoterapię. Dodatkowo, chorzy u których wystąpiły krwawienia zagrażające życiu powinni być objęci bezterminową profilaktyką. [18]

W przypadku wystąpienia aktywnego krwawienia rekomendowane jest leczenie „na żądanie”, które stanowi rekombinowany czynnik IX lub osoczo pochodny czynnik IX w dawce oraz czasie trwania terapii uzależnionej od rodzaju krwawienia. Nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny, gdyż zwiększają one ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Mrożone preparaty osocza oraz krioprecypitat niepoddane procesom wirusobójczym nie powinny być stosowane. Dopuszczalne jest ich zastosowanie jedynie w przypadku braku dostępu do preparatów liofilizowanych. [18]

Profilaktykę oraz leczenie na żądanie zaleca się prowadzić w warunkach domowych, przy czym koncentraty niedoborowego FIX powinny być podawane rano. Hospitalizację należy rozważyć w przypadkach wystąpienia krwawienia związanego z zagrożeniem życia, silnym bólem, urazem w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej czy jamy brzusznej. [18]

Leczenie wspomagające

W hamowaniu krwawień z błon śluzowych, w obrębie jamy ustnej, nosa i przewodu pokarmowego PTHiT rekomenduje stosowanie leków antyfibrynolitycznych (analog lizyny – TXA). Preparat ten może być stosowany zarówno w formie doustnej, jak i dożylniej w dawkach dostosowanych do wieku pacjenta (dorośli: 1g co 6-8 h; dzieci: 20 mg/kg mc./dobę w 3-4 dawkach). Nie należy stosować TXA u pacjentów z krwawieniem z dróg moczowych, niewydolnością nerek, ostrym procesem zakrzepowo-zatorowym oraz z zaburzeniami widzenia kolorów. [18]

PTHIT dopuszcza także stosowanie miejscowych środków hemostatycznych w celu zahamowania krwawienia, są to gąbki żelatynowe, celuloza (odwodniona lub regenerowana, utleniona), drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina czy płytkowe żele. Szczególnie zaleca się stosowanie wyżej wymienionych środków mechanicznych wspomagających procesy krzepnięcia krwi w chirurgii ogólnej, ortopedycznej i stomatologicznej. [18]

Hemofilia B powikłana inhibitorem

Według wytycznych PTHiT z 2008 roku celem terapeutycznym w leczeniu hemofilii B powikłanej inhibitorem jest zarówno trwała eliminacja inhibitora, jak i zahamowanie krwawienia. Wystąpienia inhibitora u chorych na hemofilię B wiąże się często z obecnością reakcji alergicznych. Ekspozycja na FIX u osób z inhibitorem może wywoływać ciężkie objawy alergiczne. Ponadto, próby indukcji immunotolerancji u osób z hemofilią B powikłaną inhibitorem często prowadzą do rozwoju zespołu

nerczycowego wymagającego terapii immunosupresyjnej, dlatego rekomendacje dotyczące indukcji immunotolerancji nie zostały uwzględnione w wytycznych PTHIT. W przypadku podjęcia próby uzyskania immunotolerancji u pacjentów z hemofilią B przez zastosowanie dawki czynnika IX w zakresie 43–200 U/kg mc. należy co 1–2 tygodnie monitorować zawartość białka w moczu ze względu na duże ryzyko wystąpienia zespołu nerczycowego. Leczeniem z wyboru u chorych na hemofilią B jest rekombinowany czynnik VIIa, w monoterapii lub w skojarzeniu z antyfibrynolitykami. Nie zaleca się podawania koncentratów aktywowanych czynników zespołu protrombiny, gdyż zawierają one czynnik IX, przez co mogą prowadzić do wystąpienia reakcji alergicznych. W grupie pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem, silnie odpowiadających na bodziec antygenowy w postaci FIX, z niskim mianem przeciwciał lub słabo odpowiadających na antygen FIX dopuszcza się stosowanie terapii koncentratem FIX, uważać jednak należy na wystąpienie reakcji alergicznej. Taką terapię zaleca się jedynie w przypadku ciężkich krwawień, zagrażających życiu oraz przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, pod warunkiem uzyskania hemostatycznego poziomu FIX w osoczu, monitorowanego przynajmniej raz na dobę. [36]

3.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Kompleksowa terapia hemofilii B obejmuje profilaktykę krwawień mającą na celu zapobieganie uszkodzeniom stawów, leczenie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia oraz leczenie ewentualnych komplikacji, takich jak: uszkodzenia mięśni i stawów, pojawienie się inhibitora, infekcji wirusowych.

Wszystkie organizacje (WFH, EHAD, EHC, MASAC, UKHCDO oraz AHCDO) w leczeniu hemofilii B w pierwszej kolejności zalecają stosowanie rFIX ze względu na zmniejszenie ryzyka przeniesienia infekcji wirusowych w tego rodzaju preparatach. [5, 39, 41] Wytyczne wydane w 2016 roku przez MASAC jako leczenie z wyboru rekomendują również stosowanie rFIX o wydłużonym czasie półtrwania (skoniugowany z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G, IgG). [37] W drugiej kolejności można rozważyć zastosowanie czynników osoczopochodnych o wysokim stopniu czystości. [5, 39, 41] Nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny oraz krioprecypitatu. AHCDO dopuszcza jednak użycie koncentratów zespołu protrombiny w sytuacjach kryzysowych, gdy podanie czynnika oczyszczonego jest niemożliwe. Wytyczne WFH, AHCDO oraz UKHCDO, w przypadku braku możliwości zastosowania koncentratu brakującego czynnika krzepnięcia, dopuszczają stosowanie antyfibrynolityków (EACA i/lub TXA). [5, 39, 41] Rekomendacje AHCDO spośród leków antyfibrynolitycznych zalecają wyłącznie TXA, przy czym – ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych – nie zaleca się podawania go łącznie z koncentratami zespołu protrombiny.[41] Dodatkowo w szczególnych przypadkach, gdy nie ma możliwości zastosowania innych interwencji, wytyczne zalecają również zastosowanie świeżo mrożonych próbek osocza. [5, 39, 41]

Profilaktyka

Wytyczne WFH, AHCDO, EHAD, MASAC oraz EHC podkreślają, iż profilaktyka krwawień może całkowicie lub w znacznym stopniu zapobiec rozległym krwawieniom, a w konsekwencji – przewlekłym uszkodzeniom stawów i mięśni prowadzącym do kalectwa. Profilaktyka krwawień stanowi więc preferowaną formę terapii, zwłaszcza u osób z ciężką postacią hemofilii B. [5, 33, 37, 42, 43] Część wytycznych nie przedstawia rekomendacji dotyczących optymalnego momentu wdrożenia profilaktyki, z wyjątkiem opracowań wydanych przez AHCDO, WFH oraz MASAC. Wytyczne WFH i AHCDO, podobnie jak polskie rekomendacje, zalecają rozpoczęcie profilaktyki przed wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych w stawach i przed wystąpieniem dwóch jawnych klinicznie krwawień do dużego stawu (skokowo-goleniowego, kolanowego, biodrowego, łokciowego i barkowego) przed ukończeniem 3. r.ż. [5, 33] Z kolei MASAC rekomenduje odpowiednio wczesne zastosowanie profilaktyki (przed wystąpieniem częstych krwawień) w celu utrzymania minimalnego poziomu FVII i FIX powyżej 1% pomiędzy dawkami.[38]

Poza profilaktyką polegającą na długotrwałym podawaniu FIX, wytyczne WFH dopuszczają również profilaktykę okresową, w ramach której czas podawania leku nie przekracza 4–8 tygodni. Taki schemat leczenia może być pomocny w przerwaniu cykli krwawień u chorych doświadczających powtarzających się wylewów. [5]

Leczenie „na żądanie”

Leczenie „na żądanie” stosuje się w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia. Polega ono na natychmiastowym podaniu czynnika krzepnięcia. Gdy krwawienie nie ustaje, należy powtarzać infuzje w 24-godzinnych odstępach czasowych. W przypadku krwotoków do mięśni, stawów, krwotoków z przewodu pokarmowego, w okolicach głowy i szyi lub innych WFH zaleca natychmiastowe uzupełnienie czynnika IX oraz utrzymywanie go na stałym poziomie przez odpowiedni okres czasu w zależności od rodzaju krwawienia, nawet do 14 dni. [5]

Dawkowanie

W ramach profilaktyki należy dążyć do utrzymania poziomu FIX > 1 U/dl, co zapobiega występowaniu krwawień i umożliwia utrzymanie sprawności układu kostnow stawowego, przy czym nawet w przypadku niespełnienia tego wymogu chorzy stosujący profilaktykę również uzyskują korzyści kliniczne z leczenia. [5, 41] Przyjmuje się, iż 1U koncentratu pdFIX na 1 kg masy ciała podany dożylnie podnosi poziom FIX w osoczu o 1 U/dl. Koncentraty rekombinowane charakteryzują się niższym poziomem odzysku, wynoszącym 0,8 U/dl u dorosłych i 0,7 U/dl u dzieci (<15 r.ż.), stąd – podając czynnik rekombinowany – należy uwzględnić niższy poziom odzysku i odpowiednio zmodyfikować dawkę. [5, 41] Wytyczne podkreślają jednak potrzebę maksymalnego dostosowania dawki do indywidualnej charakterystyki pacjenta, biorąc pod uwagę takie czynniki jak: wiek, aktywność, dostępność koncentratów, pojemność żylną czy rodzaj krwawień. Większość wytycznych zaleca leczenie domowe, gdy tylko jest ono możliwe. [5, 41, 42] WFH wyróżnia dwa odrębne protokoły określające zalecane

dawkowanie czynników krzepnięcia w ramach profilaktyki: Malmö i Utrecht. Protokół Malmö rekomenduje 25–40 U/kg m.c. podawany dwa razy w tygodniu, z kolei protokół Utrecht rekomenduje dawkę 15–30 U/kg mc. dwa razy w tygodniu. Wytyczne MASAC nie precyzują dawki, jaką należy podać w profilaktyce, jednak zalecają indywidualne dostosowywanie dawki i częstości podawania czynnika w zależności od wyników badań laboratoryjnych (czynnik IX >1% pomiędzy dawkami). [38] Rekomendacje wydane w 2006 roku przez AHCDO zalecały indywidualny dobór dawki koncentratu, poparty monitorowaniem odzysku FIX w osoczu. Dawka równoważna koncentratów rFIX w stosunku do koncentratów pdFIX jest o 1,6 oraz 1,2 razy wyższa odpowiednio dla pacjentów w wieku ≤15. r.ż., i dla pacjentów w wieku >16. r.ż. [33] Aktualny dokument wydany przez AHCDO w 2016 roku wskazuje na istnienie wielu protokołów profilaktyki, z których dane długookresowe dostępne są dla wymienionych powyżej protokołów Malmö i Utrecht. Zgodnie z opracowaniem AHCDO 2016 w krajach bez ograniczeń zasobów jako standardową dawkę profilaktyki podaje się 25–40 U/ml, aplikowaną trzy lub cztery razy w tygodniu. [41]

Hemofilia B powikłana inhibitorem

Wytyczne podkreślają potrzebę indywidualnego podejścia do leczenia hemofilii B powikłanej inhibitorem. W wyborze odpowiedniej terapii należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: miano i rodzaj inhibitora, rodzaj krwawienia oraz wcześniejszą odpowiedź pacjenta na dany preparat. [5, 37, 40, 41] Według wytycznych MASAC, w przypadku wystąpienia krwawienia u pacjenta z hemofilią B powikłaną inhibitorem o wysokim mianie przeciwciał, wywołanie tolerancji immunologicznej jest najlepszą opcją. [37] AHCDO, UKHCDO i WFH zalecają terapię mającą na celu wywołanie immunotolerancji zarówno u pacjentów z niską odpowiedzią inhibitora, jak i z wysoką odpowiedzią inhibitora, ale niskim mianem przeciwciał. [5, 40, 41] Ponadto, zaleca się zastosowanie koncentratów omijających inhibitor, do których należą rekombinowany czynnik VII lub aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny, złożony z czynników: IIa, VIIa, Xa. Czynniki te – dzięki zdolności omijania inhibitora FIX – umożliwiają zahamowanie krwawienia. [5, 37, 40, 41] Zalecenia kanadyjskie dopuszczają możliwość stosowania łącznie obu preparatów omijających inhibitor, w razie wystąpienia krwawień zagrażających życiu lub zdrowiu nieodpowiadających na monoterapię tymi preparatami. [40] Wytyczne europejskie zalecają zastosowanie profilaktyki lekami omijającymi inhibitor u dzieci, u których nie powiodła się lub nie kwalifikują się do terapii immunotolerancyjnej (ITI). [43]

4. AKTUALNY STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

4.1. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualnie w Polsce chorzy na hemofilię B leczeni są koncentratami czynników krzepnięcia wydawanymi bezpłatnie w ramach dwóch różnych programów:

- **Programu lekowego (PL) „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”**, w ramach którego prowadzi się rutynową profilaktykę krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii w wieku poniżej 18. roku życia z wykorzystaniem czynników rekombinowanych i osoczo pochodnych. [44]
- **Programu zdrowotnego (NPLH) „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”** obejmującego leczenie doraźne u wszystkich pacjentów bez względu na wiek oraz wtórną profilaktykę krwawień u osób dorosłych. [1]

Najważniejsze założenia wymienionych programów zostały przedstawione w poniższych rozdziałach.

4.1.1. Program lekowy – rutynowa profilaktyka krwawień u dzieci

Rutynowa profilaktyka krwawień u dzieci z hemofilią B w wieku poniżej 18. r.ż. finansowana jest ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach PL „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. PL składa się z dwóch modułów terapeutycznych obejmujących odpowiednio profilaktykę pierwotną i wtórną. [44]

Moduł profilaktyki pierwotnej

Do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień kwalifikuje się pacjentów z ciężką postacią hemofilii B ($\text{FIX} \leq 1\%$ normy), u których nie stwierdzono dotąd wylewów do stawów. W ramach profilaktyki pierwotnej pacjenci otrzymują koncentraty czynników pdFIX lub rFIX w zależności od dotychczasowej historii leczenia:

- pacjenci poddani uprzednio terapii czynnikami osoczo pochodnymi, w tym dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, leczeni są koncentratami pdFIX z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. r.ż.,
- pacjenci nowo zdiagnozowani nieotrzymujący dotąd koncentratów pdFIX, w tym dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, leczeni są z wykorzystaniem koncentratów rFIX minimum drugiej generacji. [44]

Schemat dawkowania leków w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień w programie wynosi:

- dla pdFIX – 25–50 U/kg, raz lub dwa razy w tygodniu, przy zastrzeżeniu, że stosowanie raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem,
- dla rFIX – 30–60 U/kg, raz lub dwa razy w tygodniu, przy zastrzeżeniu, że stosowanie raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem. [44]

Moduł profilaktyki wtórnej

Do modułu wtórnej profilaktyki krwawień kwalifikuje się pacjentów z hemofilią B po wystąpieniu wylewów do stawów, w tym dzieci wymagających założenia centralnego dostępu żylnego. W ramach wtórnej profilaktyki krwawień wszyscy pacjenci otrzymują koncentraty pdFIX do momentu ukończenia 18. r.ż. [44]

W ramach wtórnej profilaktyki krwawień program zakłada stosowanie pdFIX w dawce 25-50 U/kg dwa razy w tygodniu. [44]

Kryteria zakończenia udziału pacjenta w programie

- 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,
- ukończenie 18. r.ż. [44]

Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do momentu ukończenia 18. r.ż. lub do podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. [44]

Rodzaje preparatów finansowanych w ramach programu lekowego w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w ramach programu lekowego finansowane są czynniki osoczo pochodne (Berinin P, Immunine, Mononine, Octanine F) oraz jeden z preparatów zawierający rekombinowany czynnik krzepnięcia (BeneFIX). [44]

Finansowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia ogranicza się do pierwotnej profilaktyki nowo zdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi. U pozostałych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego substancją finansowaną są osoczo pochodne FIX. [44]

Oceniany w ramach niniejszej analizy klinicznej produkt leczniczy Rixubis, należący do grupy preparatów zawierających rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu hemofilii B. [44]

Szczegółowy wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego został zaprezentowany w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (Rozdział 3).

4.1.2. Program terapeutyczny – „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”

Terapia doraźna oraz profilaktyka okołozabiegowa bez względu na wiek pacjentów, a także wtórna profilaktyka krwawień u osób z ciężką postacią hemofilii B finansowane są z budżetu Ministra Zdrowia w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” (NLPH). [1]

Założenia programu

NLPH jest kontynuacją części zadań realizowanych przez „Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”. Celem programu jest poprawa wyników leczenia i jakości życia chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne.

Program zakłada zapewnienie powszechnej dostępności koncentratów czynników krzepnięcia chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, w różnych obszarach:

- leczenia krwawień w warunkach domowych – od 2012 roku,
- terapii okołoperacyjnej – od 2012 roku,
- leczenia krwawień koncentratami rekombinowanymi u dzieci wcześniej nieleczonych zakwalifikowanych do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” oraz włączenie nowych dzieci na identycznych zasadach, niezależnie od ciężkości choroby – od 2012 roku,
- wtórnej profilaktyki dorosłych z ciężką postacią skazy krwotocznej (co najmniej jedno krwawienie w miesiącu, co najmniej trzy krwawienia do tego samego stawu w ciągu 3 miesięcy lub przebycie samoistnego krwawienia zagrażającego życiu) – od 2014 roku lub 2016 roku, odpowiednio w przypadku osób bez lub z krążącym inhibitorem FIX,
- indukcji immunotolerancji u wszystkich chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne – od 2013 roku
- zapewnienia dostępu do czynników rekombinowanych w ramach indukcji immunotolerancji u dzieci, które:
 - wytworzyły inhibitor przed włączeniem do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach PL i
 - stosowały na żądanie koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia – od 2012 roku.

Program zakłada również bezkosztowe wyspecjalizowanie ośrodków hematologicznych, przygotowanie kadry do realizacji programu oraz prowadzenie, w formie aplikacji komputerowej, ewidencji chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne.

Realizatorzy programu

Realizatorem programu w pierwszym etapie, tj. do momentu wyspecjalizowania referencyjnych i wojewódzkich ośrodków leczenia hemofilii, jest Narodowe Centrum Krwi. W kolejnym etapie realizatorami programu będą referencyjne i wojewódzkie ośrodki leczenia hemofilii wybrane w drodze konkursu prowadzonego przez Narodowe Centrum Krwi.

Rodzaje preparatów finansowanych w ramach programu

Program finansowany jest z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia. W ramach programu finansowane są koncentraty osoczo pochodne i rekombinowane. Koncentraty czynników wydawane są bezpłatnie przez regionalne centra krwiodawstwa i krwiolecznictwa na podstawie „Wzoru zapotrzebowania”.

Zakup koncentratów czynników w pierwszym etapie prowadzony jest przez Narodowe Centrum Krwi za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Zakupione koncentraty przekazywane są przez Narodowe Centrum Krwi regionalnym centrom krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Koncentraty następnie wydawane są pacjentom na podstawie imiennego zapotrzebowania wystawionego przez lekarza leczącego. W kolejnym etapie zakup koncentratów czynników prowadzony będzie przez ośrodki referencyjne wybrane w drodze konkursu za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.

Środki przeznaczone na realizację programu

Wysokość środków niezbędnych do realizacji programu w latach 2012-2018 została oszacowana na 1 897 621 000 zł. Kalkulację kosztów opracowano na podstawie średnich cen zakupu koncentratów czynników krzepnięcia osiągniętych w postępowaniach przetargowych w 2011 roku.

4.1.3. Liczba pacjentów wymagających terapii antyhemofilowej

Program lekowy

Zgodnie z danymi NFZ w 2013 roku do programu lekowego włączonych zostało 57 dzieci poniżej 18. r.ż. z hemofilią B, z których czynnikiem pdFIX leczonych było 45 pacjentów, a rekombinowanym – 10 chorych. W okresie od stycznia do sierpnia 2014 roku do PL włączono 53 dzieci, z których 41 otrzymywało w rutynowej profilaktyce pdFIX, a pozostali stosowali rFIX (Tabela 10). [8]

Tabela 10.

Liczba pacjentów z hemofilią B w wieku poniżej 18. r.ż. przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia w ramach PL „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. [8]

Rok	Liczba pacjentów włączonych do programu lekowego (0–18. r.ż.)	Dzieci stosujący rFIX	Dzieci stosujący pdFIX
2013	57	10	45
2014a	53	11	41

a) dane za okres od stycznia do sierpnia

Program terapeutyczny – „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”

Zgodnie z danymi Narodowego Centrum Krwi w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” w 2013 leczono łącznie 52 osoby w wieku do 18. r.ż., spośród których 17 pacjentów otrzymywało rFIX, natomiast 34 chorych leczono wyłącznie przy użyciu pdFIX. Dodatkowo, w tym okresie u jednego dziecka zastosowano zarówno pdFIX, jak i rFIX. (Tabela 11). [8]

Tabela 11.

Liczba pacjentów z hemofilią B przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia w ramach „Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2012 – 2018”. [8]

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów przyjmujących koncentraty czynnika IX w 2013 roku	Liczba pacjentów przyjmujących osoczopochodne koncentraty czynnika IX w 2013 roku	Liczba pacjentów przyjmujących rekombinowane koncentraty czynnika IX w 2013 roku
0-18	52	35 ^a	18 ^a

b) jeden pacjent otrzymał leczenie czynnikiem osoczopochonym i rekombinowanym

4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i za granicą, dotyczące finansowania leczenia hemofilii B z wykorzystaniem rekombinowanych koncentratów FIX w. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe: AOTMiT, NICE, SMC, PBAC, CADTH oraz HAS.

4.2.1. Agencje zagraniczne

Rixubis

Francuska agencja HAS opublikowała 16 września 2015 r. dokument rekomendujący wpisanie produktu leczniczego Rixubis na listę leków dopuszczonych do obrotu do stosowania w warunkach szpitalnych, we wskazaniu i dawce zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego. [45]

Pozostałe agencje HTA nie przedstawiły dotąd stanowiska w sprawie finansowania preparatu Rixubis.

BeneFIX

Żadna z agencji HTA nie zajęła stanowiska w sprawie zasadności finansowania preparatu.

4.2.2. Agencja AOTMiT

Agencji AOTMiT nie zajęła stanowiska w sprawie zasadności finansowania preparatu Rixubis.

Prezes AOTM (obecnie AOTMiT) w stanowisku nr 46/2009 z dnia 16 grudnia 2009 r. wydał pozytywną rekomendację dotyczącą zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” z wyłączeniem różnicowania czynników krzepnięcia ze względu na metodę ich pozyskiwania (osoczopochodne i rekombinowane). Proponowana przez Ministra Zdrowia zmiana zakładała użycie osoczopochodnych czynników w ramach kontynuacji leczenia, natomiast u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami osoczopochodnymi terapię z wyboru stanowić miały preparaty rekombinowane. Prezes AOTM oraz Rada Konsultacyjna AOTM uznali, że powyższe rozróżnienie nie znajduje uzasadnienia w świetle dowodów naukowych. Decyzję uzasadniono brakiem wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczopochodnymi. [46]

Z kolei, w stanowisku nr 237/2014 z 17 listopada 2014 r. Prezes AOTM (obecnie AOTMiT) uznał za zasadne finansowanie produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa) ze środków publicznych u pacjentów z hemofilią B w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, u chorych nowo zdiagnozowanych i uprzednio leczonych koncentratami FIX, poddanych pierwotnej lub wtórnej terapii profilaktycznej. Decyzja została uzasadniona redukcją krwawień oraz wysoką oceną skuteczności i satysfakcji z leczenia (Tabela 12). [32, 47]

W stanowisku Rady Przejrzystości nr 162/2016 z dnia 30 maja 2016 r. wydano pozytywną opinię w sprawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej odnośnie do dawkowania, bezpieczeństwa stosowania i efektywności kosztowej czynników krzepnięcia stosowanych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. W opinii tej Rada stwierdza, że zaproponowane w programie schematy dawkowania czynników krzepnięcia spełniają kryteria efektywności klinicznej i kosztowej, uwzględniając jednocześnie niezbędną indywidualizację procesu zapobiegania i leczenia krwawień w przebiegu hemofilii A i B u dzieci. [48]

W stanowisku nr 95/2011 prezes AOTMiT wydał pozytywną opinię o projekcie programu „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”. [49]

Tabela 12.
Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące finansowania czynników krzepnięcia u chorych na hemofilię B

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Substancja czynna (nazwa handlowa leku)/ Nazwa świadczenia	Rekomendacja	Wskazanie	Data wydania rekomendacji
AOTM 2016 [48]	„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	Pozytywna	Zapiski świadczenia gwarantowanego	30.05.2016
AOTM 2014 [32]	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX)	Pozytywna	Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).	17.11.2014
AOTM 2011 [49]	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018	Pozytywna ^a	Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B	19.09.2011
AOTM 2009 [46]	„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	Pozytywna ^b	Zmiana realizacji świadczenia gwarantowanego	16.12.2009
HAS 2015 [45]	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (Rixubis)	Pozytywna	Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B	16.09.2015

a) opinia prezesa;

b) jedna ze zmian uzyskała negatywną rekomendację (szczegóły w tekście).

5. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

5.1. Rixubis® (nonacog gamma)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX, kod ATC: B02BD04. [50]

Mechanizm działania: Rixubis jest białkowym produktem z grupy czynników zależnych od witaminy K, posiadającym aktywność proteazy serynowej, uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej. Sekwencja aminokwasowa rFIX jest identyczna z FIX pochodzenia osocznego, obie cząsteczki mogą różnić się pod względem wzoru glikozylacji. Rixubis wpływa na zwiększenie osocznego stężenia czynnika IX co prowadzi do tymczasowego wyrównania niedoboru czynnika krzepnięcia. Do aktywacji czynnika IX dochodzi na drodze wewnątrzpochodnego (czynnik XIa) i zewnątrzpochodnego (kompleks czynnik VII/ czynnik tkankowy) szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywnym czynnikiem VIII powoduje aktywację czynnika X, prowadząc do przekształcenia protrombiny w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę bezpośrednio zaangażowaną w tworzenie skrzepu. [50]

Wskazanie do stosowania: Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B. [50]

Dawkowanie: podawany we wlewach dożylnych z szybkością dostosowaną do komfortu pacjenta, maksymalnie do 10 ml/min. Nie należy podawać leku we wlewach ciągłych. Dawka i czas trwania leczenia zależy od nasilenia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i stopnia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta, jego wieku i właściwości farmakokinetycznych FIX (odzysk, okres półtrwania). W przypadku krwawień lub operacji chirurgicznych dawki należy ustalać według zalecanego schematu (Tabela 13). Ilość oraz częstotliwość dawkowania leku dostosowywana jest indywidualnie. W przypadku leczenia doraźnego wyjściową dawkę preparatu oblicza się na podstawie założenia, iż spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu 1U preparatu Rixubis na kg masy ciała wynosi 0,7 U/dl (zakres: od 0,31 do 1,0 U/dl) u pacjentów <12. r.ż. i 0,9 U/dl u pacjentów ≥12. r.ż. (zakres: od 0,5 do 1,4 U/dl). W długoterminowej profilaktyce krwawień zalecany zakres dawek wynosi 40–80 U/kg co 3–4 dni u pacjentów <12 r.ż. oraz 40–60 U/kg co 3–4 dni u pacjentów ≥12 r.ż. [50]

**Dawka wyjściowa = waga ciała (kg) x wymagany wzrost czynnika IX (% normy lub U/dl)
x odwrotność obserwowanej wartości odzysku (U/kg/ U/dl)**

Tabela 13.
Dawkowanie i czas trwania terapii preparatem Rixubis [50]

Rodzaj krwawienia/operacji	Wymagany poziom czynnika IX we krwi (% lub U/dl)	Częstość dawkowania (godziny)	Czas trwania terapii (dni)
Leczenie i zapobieganie krwawieniom			
Wczesny wylew krwi do stawu lub krwawienie z mięśni lub jamy ustnej	20-40	24	Co najmniej 1 dzień, do ustąpienia krwawienia (ustąpienie bólu lub zagojenie rany)
Nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie z mięśni lub krwiak	30-60	24	Co najmniej 3–4 dni, do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji
krwawienie zagrażające życiu	60-100	8–24	do ustąpienia zagrożenia
Postępowanie okołoperacyjne			
drobny zabieg chirurgiczny, w tym ekstrakcja zęba	30-60	24	Co najmniej 1 dzień, do zagojenia rany
poważny zabieg chirurgiczny	80-100 (przed i po zabiegu)	8-24	7-10 dni, do właściwego zagojenia rany, następnie kontynuować przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność FIX na poziomie 30–60% (U/dl)

Działanie niepożądane: często występujące ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zaburzenia smaku i ból w kończynie; z nieznaną częstością występowała nadwrażliwość przejawiająca się dusznością, świądem, uogólnioną pokrzywką i wysypką. [50]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą i stwierdzona alergia na białko chomika. [50]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu substancji nonacog gamma w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B w dniu 19 grudnia 2014 roku na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rixubis. [50]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Rixubis nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [44]

Wytwórca: Baxalta Innovations GmbH

5.2. BeneFIX (nonacog alfa)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX, kod ATC: B02BD09. [51]

Mechanizm działania: BeneFIX jest białkowym produktem z grupy czynników zależnych od witaminy K, o aktywności proteazy serynowej. Pierwotna sekwencja aminokwasów rFIX jest identyczna z wariantem allelicznym Ala148 FIX pochodzenia osoczowego (pdFIX), przy czym obie cząsteczki

mogą różnić się pod względem wzoru glikozylacji. BeneFIX wpływa na zwiększenie osoczowego stężenia czynnika IX, prowadząc do tymczasowego wyrównania niedoboru czynnika krzepnięcia. Do aktywacji czynnika IX dochodzi na drodze wewnątrzpochodnego (czynnik XIa) i zewnątrzpochodnego (kompleks czynnik VIII/ czynnik tkankowy) szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywnym czynnikiem VIII powoduje aktywację czynnika X, prowadząc do przekształcenia protrombiny w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę tworzącą skrzep. [51]

Wskazanie do stosowania: Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. [51]

Dawkowanie: podawany we wlewach dożylnych z szybkością dostosowaną do komfortu pacjenta, przeważnie do 4 ml/min. Nie należy podawać leku we wlewach ciągłych. Dawka i czas trwania leczenia zależy od nasilenia niedoboru FIX, lokalizacji i stopnia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. W przypadku krwawień lub operacji chirurgicznych dawki należy ustalać według zalecanego schematu (Tabela 14). Ilość oraz częstotliwość dawkowania leku dostosowywana jest indywidualnie. W przypadku leczenia doraźnego wymaganą dawkę preparatu oblicza się na podstawie założenia, iż spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu 1 U preparatu BeneFIX na kg masy ciała wynosi średnio 0,8 U/dl (zakres: od 0,4 do 1,4 U/dl) u pacjentów ≥ 12 . r.ż. Dane dla pacjentów < 6 . r.ż. są ograniczone. Preparat może być stosowany w długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniach klinicznych średnia dawka preparatu podawanego pacjentom uprzednio leczonym wynosiła 40 U/dl (zakres: od 13 do 78 U/kg), podawana co 3–4 dni. [51]

$$\text{Dawka wyjściowa} = \text{waga ciała (kg)} \times \text{wymagany wzrost czynnika IX (\% normy lub U/dl)} \\ \times \text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}$$

Tabela 14.
Dawkowanie i czas trwania terapii preparatem BeneFIX [51]

Rodzaj krwawienia/operacji	Wymagany poziom czynnika IX we krwi (% lub U/dl)	Częstość dawkowania (godziny)	Czas trwania terapii (dni)
Leczenie i zapobieganie krwawieniom			
wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	24	Co najmniej 1 dzień, do ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany
bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	24	Co najmniej 3-4 dni, do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji
krwawienia zagrażające życiu	60-100	8-24	do ustąpienia zagrożenia
Postępowanie okołoperacyjne			
Drobne, w tym ekstrakcje zębów	30-60	24	Co najmniej 1 dzień, do zagojenia rany
Większe	80-100 (przed i po operacji)	8-24	do czasu prawidłowego gojenia rany, następnie kontynuować przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika na poziomie 30-60% (U/dL)

Działania niepożądane: występujące bardzo często ($\geq 1/10$): ból głowy (zatokowy, migrena), kaszel (kaszel z odkrztuszaniem), gorączka; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nadwrażliwość (obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność, kurcz w krtani), zawroty głowy, zaburzenia smaku, zapalenie żył, uderzenia gorąca (uczucie gorąca, ocieplenie skóry), wymioty, nudności, wysypka skórna (plamista, grudkowa, plamisto-grudkowa), dyskomfort w klatce piersiowej (ból, ucisk), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (świąd, rumień), ból w miejscu wstrzyknięcia; niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, wytworzenie przejściowo występujących inhibitorów FIX (niskie miano), senność, drżenie, zaburzenie widzenia (mroczki iskrzące, nieostre widzenie), tachykardia (częstoskurcz zatokowy, przyspieszone bicie serca), zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zawał nerki (pacjent z przeciwciałami WZW C), częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna, zespół żyły głównej górnej, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył, niewłaściwa odpowiedź na leczenie, niewłaściwa wartość odzysku czynnika. [51]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, rozpoznana alergia na białka chomika. [51]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu substancji nonacog alfa w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B w dniu 27 sierpnia 1997 roku na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową BeneFIX. Pozwolenie odnowiono 20 lipca 2012 roku. [51]

Status refundacyjny: Refundowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u nowo zdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii B w ramach programu lekowego. [44]

Wytwórca: Pfizer Limited

5.2.1. Osoczo pochodne czynniki krzepnięcia IX

Do preparatów zawierających osoczo pochodne czynniki krzepnięcia IX, stosowanych w leczeniu i profilaktyce hemofilii B, zarejestrowanych na terenie Polski, zaliczamy: Berinin, Betafact, Immunine, Mononine, Nonafact i Octanine. [53] Spośród wymienionych preparatów refundacją w profilaktyce w ramach programu lekowego objęte są czynniki: Berinin, Immunine, Mononine i Octanine. Wszystkie preparaty dopuszczone do obrotu na terytorium Polski mogą być finansowane w ramach NPLH przez Ministra Zdrowia. [44] Preparaty należą do tej samej grupy farmakoterapeutycznej i charakteryzują się identycznym mechanizmem działania. Charakterystykę powyższych preparatów przedstawiono łącznie z wyszczególnieniem różnic pomiędzy poszczególnymi lekami.

5.2.1.1. Berinin, Betafact, Immunine, Mononine, Nonafact, Octanine

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynniki krzepnięcia IX, ATC: B02BD04 [54–59]

Mechanizm działania: glikoproteiny o pojedynczym łańcuchu, zależne od witaminy K syntetyzowane w wątrobie. Wpływają na zwiększenie osoczowego stężenia czynnika IX, prowadząc do tymczasowego wyrównania niedoboru czynnika krzepnięcia. Aktywny czynnik IX wraz z aktywnym czynnikiem VIII aktywują czynnik X. Aktywny czynnik X powoduje przekształcenie protrombiny do trombiny. Trombina natomiast powoduje przejście fibrynogenu w fibrynę i wytworzenie skrzepu. [54–59]

Wskazanie: Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B. [54–59]

Wskazanie do stosowania leku Immunine dotyczy pacjentów powyżej 6. r.ż., natomiast w przypadku pozostałych preparatów nie zawężono wskazań rejestracyjnych do wieku chorych. [54–59] Ze względu na brak wystarczających danych preparat Immunine nie jest zalecany u dzieci poniżej 6. r.ż. [54]

Dawkowanie: wlewy dożyłne; dawka i czas trwania leczenia zależy od nasilenia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i stopnia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Ilość oraz częstotliwość dawkowania leku dostosowywane są indywidualnie w zależności od skuteczności klinicznej. Podawanie z częstotliwością większą niż 1 raz dziennie rzadko wymagane. W przypadku krwawień lub operacji chirurgicznych dawki należy ustalać według schematu przedstawionego w Tabeli 16. [54–59]

Szczegółowe dane dotyczące ustalania wymaganej dawki czynnika IX dla poszczególnych preparatów w profilaktyce długoterminowej przedstawia Tabela 15, natomiast zasady obowiązujące w prowadzeniu profilaktyki okołoperacyjnej oraz leczeniu doraźnym znajdują się w Tabeli 16.

Tabela 15.
Szczegółowe dane dotyczące ustalania wymaganej dawki czynnika krzepnięcia IX [54–59]

Preparat	Założenie	Obliczanie dawki wyjściowej (wzór)	Szybkość infuzji	Dodatkowe informacje
Berinin P	1 U/kg podwyższa aktywność FIX o 1% normy	m.c. (kg) x pożądany wzrost aktywności FIX (% lub U/dl) x odwrotność obserwowanej poprawy	maks. 2 ml/min	W długoterminowej profilaktyce zwykle podawane w dawce 20–40 U/kg w odstępach 3–4 dni
Betafact	1 U/kg podwyższa aktywność FIX o 1,08% normy	m.c. (kg) x wymagany wzrost aktywności FIX (% lub U/dl) x 0,93	maks. 4ml/min	W długoterminowej profilaktyce u pacjentów z ciężką hemofilią B podawane w dawce 20-40 U/kg w odstępach 3–4 dni
Immunine	1 U/kg podwyższa aktywność FIX o 0,9% normy	m.c. (kg) x wymagany wzrost aktywności FIX (% lub U/dl) x 1,1	maks. 2 ml/min	W długoterminowej profilaktyce zwykle podawane w dawce 20–40 U/kg w odstępach 3–4 dni
Nonafact	1 U/kg podwyższa aktywność FIX o 1,1% normy	m.c. (kg) x wymagany wzrost aktywności FIX (% lub U/dl) x 0,9	maks. 2 ml/min	W długoterminowej profilaktyce dopuszczane podawanie w dawce 20-40 U/kg w odstępach 3-4 dni.

Mononine	1 U/kg podwyższa aktywność FIX o 1% normy	m.c. (kg) x pożądany wzrost aktywności FIX (% lub U/dl) x 1,0 (odwrotność obserwowanej skuteczności)	maks. 2 ml/min	W długoterminowej profilaktyce zwykle podawane w dawce 20–40 U/kg w odstępach 3–4 dni
Octanine F	1 U/kg podwyższa aktywność FIX o 1% normy	m.c. (kg) x wymagany wzrost aktywności FIX (% lub U/dl) x 0,8	maks. 2-3 ml/min	W długoterminowej profilaktyce zwykle podawane w dawce 20–40 U/kg w odstępach 2–4 dni

Tabela 16.
Dawkowanie i czas trwania terapii preparatami osoczo pochodnych czynników IX [54–59]

Rodzaj krwawienia/operacji	Wymagany poziom czynnika IX we krwi (% lub U/dl)	Częstość dawkowania (godziny)	Czas trwania terapii (dni)
Leczenie i zapobieganie krwawieniom			
Łagodne (wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej)	20–40	24	Co najmniej 1 dzień, do ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany
Umiarkowane (bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak)	30–60	24	Co najmniej 3-4 dni, do ustąpienia bólu i powrotu czynności
Ciężkie (krwawienia zagrażające życiu)	60–100	8–24	do ustąpienia zagrożenia
Postępowanie okołoperacyjne			
Drobne (ekstrakcje zębów)	30–60	24	Co najmniej 1 dzień, do zagojenia rany
Większe	80–100 (przed i po operacji)	8–24	Co najmniej 7 dni, do prawidłowego gojenia ran, utrzymując aktywność czynnika na poziomie 30-60% U/dl

Działanie niepożądane: stosowanie wszystkich preparatów związane było z wystąpieniem działań niepożądanych obejmujących nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i palącego bólu w miejscu podania, dreszcze, zaczerwienienie, uogólniona, pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), ciężką anafilaksję, wystąpienie inhibitora, zespół nerczycowy, epizody zakrzepowo-zatorowe i podwyższoną temperaturę. Częstość występowania wymienionych działań niepożądanych różniła się dla poszczególnych preparatów (Tabela 17). [54–59]

Tabela 17.
Szczegółowy wykaz działań niepożądanych mogących wystąpić w trakcie terapii poszczególnymi pdFIX. [54–59]

Preparat	Częstość	Klasyfikacja zaburzeń	Działania niepożądane
Berinin P	bardzo rzadko	układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (ogólnoustrojowe lub miejscowe) w tym obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i palącego bólu w miejscu podania, dreszcze, zaczerwienienie, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. • Ciężka anafilaksja • Wystąpienie inhibitora
		ogólne	podwyższona temperatura ciała
		nerek i dróg moczowych	zespół nerczycowy
		naczyniowe	epizody zakrzepowo-zatorowe
		krwi i układu chłonnego	trombocytopenia II typu, heparynozależna
Betafact	rzadko	układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (ogólnoustrojowe lub miejscowe), w tym obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i palącego bólu w miejscu podania, dreszcze, zaczerwienienie, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. • Ciężka anafilaksja • Wystąpienie inhibitora
		ogólne	podwyższona temperatura ciała
		nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek (zespół nerczycowy)
		naczyniowe	epizody zakrzepowo-zatorowe
Immunine	niezbyt często	skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka
		oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	drapanie w gardle, ból gardła, suchy kaszel
	bardzo rzadko	krwi i układu chłonnego	wystąpienie inhibitora, rozsiane wykrzepienie wewnątrznaczyniowe
		układu immunologicznego	reakcje alergiczne, ciężka anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, uderzenia gorąca, uogólniona pokrzywka, wysypka
		układu nerwowego	ból głowy, niepokój, mrowienie
		kardiologiczne	częstoskurcz, zawał serca
		naczyniowe	niedociśnienie, epizody zakrzepowo-zatorowe, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żylna
		oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	świszczący oddech
		żołądkowo-jelitowe	nudności, wymioty
		skóry i tkanki podskórnej	wysypka
nerek i dróg moczowych	zespół nerczycowy		
ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, pieczenie i klucie w miejscu podania, gorączka, reakcje nadwrażliwości, senność, ucisk w klatce piersiowej		

Preparat	Częstość	Klasyfikacja zaburzeń	Działania niepożądane
Nonafact	rzadko	układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (ogólnoustrojowe lub miejscowe), w tym obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i mrowienia w miejscu podania, dreszcze, zaczerwienienie, uogólniona pokrzywka, swędzenie, ból głowy, spadek ciśnienia tętniczego, ospałość, nudności, wymioty, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, świszczący oddech. • Ciężka anafilaksja, • Wystąpienie inhibitora
		ogólne	podwyższona temperatura ciała
		nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek (zespół nerczycowy)
		naczyniowe	epizody zakrzepowo-zatorowe
Mononine	bd	nerek i układu moczowego	zespół nerczycowy
		naczyniowe	epizody zakrzepowo-zatorowe
		ogólne i stany w miejscu podania	gorączka
		układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i palącego bólu lub zapalenia żył w miejscu podania, dreszcze, zaczerwienienie, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech
Octanine F	bardzo rzadko	badania diagnostyczne	wystąpienie inhibitora
		układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i palącego bólu w miejscu podania, dreszcze, zaczerwienienie, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech.
Octanine F	bardzo rzadko	układu immunologicznego	wstrząs anafilaktyczny
		układu naczyniowego	zatorowość
		nerek i układu moczowego	zespół nerczycowy
		ogólne i w miejscu podania	małopłytkowość heparynozależna, gorączka
		badania diagnostyczne	wystąpienie inhibitora

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję leku. [54–59]

Dodatkowo, dla poszczególnych preparatów wyszczególniono:

- występowanie małopłytkowości na skutek reakcji alergicznej po zastosowaniu heparyny (Betafact, Octanine F), [57, 59]
- rozlane wykrzepienie śródnaczyniowe (DIC) i/lub nadmierna fibrynoliza (Immunine), [54]
- nadwrażliwość na białko mysie (Betafact), [59]
- występujące uprzednio reakcje alergiczne na białko mysie, wysokie ryzyko zakrzepicy lub wysianego wykrzepienia wewnątrznaczyniowego (Mononine). [56]

Status rejestracyjny: Zgodnie z obwieszczeniem prezesa URPL z dnia 6 kwietnia 2016 roku wszystkie preparaty zostały dopuszczone do obrotu na terenie Polski. [53]

Ponadto, Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację leku Nonafact w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B w dniu 3 lipca 2001 roku na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 3 lipca 2007 roku. [58]

Status refundacyjny: Preparaty Berinin P, Immunine, Mononine oraz Octanine F refundowane są w pierwotnej (u osób uprzednio leczonych koncentratami pdFIX) i wtórnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Ponadto wtórna profilaktyka krwawień u osób dorosłych z ciężką hemofilią B oraz terapia doraźna z wykorzystaniem wszystkich zarejestrowanych w Polsce pdFIX (Berinin, Betafact, Immunine, Mononine, Nonafact i Octanine) podlegają refundacji ze środków Ministerstwa zdrowia w ramach programu terapeutycznego NPLH. [44]

Wytwórca: Podmiotami posiadającymi pozwolenie na dopuszczenie do obrotu pdFIX są:

- Baxter Polska Sp. z o.o. – Immunine,
- CSL Behring GmbH – Mononine, Berinin P,
- LFB-Biomedicaments – Betafact,
- Octapharma (IP) Ltd. – Octanine F,
- Sanquin – Nonafact.

6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

6.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi preparat Rixubis może być stosowany w profilaktyce oraz leczeniu doraźnym krwawień zarówno u dzieci, jak i dorosłych chorych na hemofilię B.

Zgodnie z aktualnym PL w Polsce pierwotną profilaktykę krwawień stosuje się u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B z aktywnością FIX < 1%. W tym wskazaniu koncentrat rFIX objęto finansowaniem ze środków publicznych wyłącznie u osób uprzednio nieleczonych ludzkimi czynnikami krzepnięcia. Z kolei u pozostałych chorych, tj. wcześniej leczonych czynnikami osoczo pochodnymi w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień stosować można wyłącznie koncentraty pdFIX.

Profilaktykę wtórną, w ramach której podaje się koncentraty pdFIX, wdraża się u wszystkich dzieci z hemofilią B po wystąpieniu wylewów. Z chwilą ukończenia przez pacjenta 18. r.ż. następuje zakończenie udziału w PL, a dalsze leczenie realizowane jest w ramach NPLH, który zapewnia dostęp do pdFIX wszystkim dorosłym pacjentom z ciężką postacią hemofilii B.

Z uwagi na aktualny status finansowania profilaktyki antyhemofilowej populację docelową w analizach HTA dla preparatu Rixubis stanowią będą:

- pacjenci do ukończenia 18. r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczo pochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (FIX).

6.2. Interwencja

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX Rixubis, stosowany w profilaktyce krwawień w dawkach zgodnych z ChPL.

6.3. Komparatory

Komparatorem w ramach analiz HTA dla preparatu Rixubis jest: profilaktyka z wykorzystaniem rFIX (BeneFIX) w dawce zgodnej z ChPL.

- Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 7.

6.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniane będą następujące punkty końcowe:

- Krwawienia,
- Roczna częstość występowania krwawień (ABR),

- Ocena skuteczności hemostatycznej przez lekarza/pacjenta,
- Częstość występowania inhibitora,
- Jakość życia,
- Działania niepożądane ogółem (w tym związane z leczeniem),
- Ciężkie działania niepożądane (w tym związane z leczeniem),
- Działania niepożądane prowadzące do utraty z badania,
- Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

Farmakokinetyka:

- Odzysk *in vivo* aktywności FIX,
- Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia FIX od czasu ($AUC_{0-\infty}$),
- Czas półtrwania ($T_{1/2}$),
- Średni czas przebywania w organizmie (MRT),
- Maksymalne stężenie FIX (C_{max}).

7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku określającym minimalne wymagania dla analiz HTA uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia). Z kolei zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT przy wyborze komparatora w ramach analiz HTA należy uwzględnić rozpowszechnienie oraz efektywność kliniczną dostępnych technologii alternatywnych. Ponadto, technologia referencyjna powinna być zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, a także odpowiadać warunkom polskim. Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być zatem interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez Rixubis. [60]

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wydane przez polskie oraz międzynarodowe towarzystwa zalecają wdrożenie profilaktyki krwawień u wszystkich chorych z ciężką postacią hemofilii B. Takie postępowanie pozwala bowiem w znacznym stopniu zapobiec rozległym krwawieniom, a w konsekwencji przewlekłym uszkodzeniom stawów i mięśni prowadzącym do kalectwa [5, 33, 36, 43, 61] Wytyczne jako preferowaną opcję terapeutyczną wskazują koncentraty rFIX, gdyż w przeciwieństwie do produktów osoczopochodnych ich stosowanie wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem przeniesienia infekcji wirusowych. [5, 33, 36, 43, 61]

Ze względu na wysokie koszty leczenia hemofilii aktualna praktyka kliniczna w Polsce determinowana jest zasadami refundacji czynników krzepnięcia. W populacji docelowej, czyli chorych do ukończenia 18. r.ż. rutynowa profilaktyka krwawień, zarówno pierwotna jak i wtórna, finansowana jest w ramach PL. Profilaktykę pierwotną stosuje się u dzieci z ciężką postacią hemofilii B, w ramach której koncentratami rFIX mogą być leczeni pacjenci wcześniej nieleczeni koncentratami pdFIX, w tym nowo zdiagnozowani, a także otrzymujący uprzednio wyłącznie leczenie z wykorzystaniem rFIX, zaś dla chorych z historią wcześniejszego leczenia pdFIX dostępne są jedynie koncentraty osoczopochodne.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Rixubis w profilaktyce pierwotnej krwawień w ramach istniejącego PL lek ten będzie zastępował aktualnie finansowany ze środków publicznych koncentrat rFIX (preparat BeneFIX) – stosowany u nowo zdiagnozowanych pacjentów z ciężką hemofilią B, poniżej 18. r.ż. uprzednio nieleczonych koncentratami osoczopochodnymi.

Wobec powyższego w ramach analiz oceny technologii medycznych profilaktykę krwawień z wykorzystaniem preparatu Rixubis należy porównać z alternatywnym preparatem rFIX (BeneFIX) stosowanym w pierwotnej profilaktyce krwawień.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Minister Zdrowia. (2015) Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/06/skan-program-hemofilia.pdf>.
2. Gajewski Piotr. *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2014*. 2014.
3. (2013) RIXUBIS (Coagulation Factor IX[Recombinant]): Global Value Dossier (Previously BAX326). Baxter Healthcare Corporation.
4. Windyga i in. J. (2010) Hemofilie- postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematologica Polonica* 41(2):183–199.
5. WFH. Wytuczne WFH. Guidelines for the Management of Hemophilia. Dostęp: <http://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>.
6. EHC. (2014) Rare Bleeding Disorders: The EHC Perspective. Dostęp: http://wordpress.ehc.eu/wp-content/uploads/2014/11/03-The_EHC_perspective_Brian_O_Mahony.pdf.
7. WFH. (2014) World Federation of Hemophilia Report on the: Annual Global survey 2014. Dostęp: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf>.
8. AOTM. (2014) Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku BeneFix (nonacog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” Nr AOTM-OT-4351-27/2014.
9. Narodowe Centrum Krwii. (2013) Wyniki raportu jednostki koordynującej za 2013 rok. Dostęp: <http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf>.
10. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, Juszynski A, Wozniak D, Strzelecki O, Szczepanik AB. (2006) Haemophilia in Poland. *Haemophilia* 12(1):52–57.
11. Minister Zdrowia. (2009) Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011. Dostęp: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/hemofilia_06012010.pdf.
12. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. (1991) The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 30(43):10363–10370.
13. Zimmerman B, Valentino LA. (2013) Hemophilia: in review. *Pediatr Rev* 34(7):289–294; quiz 295.
14. Riddel JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. (2007) Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs* 24(3):123–131.
15. Zimmerman B, Valentino LA. (2013) Hemophilia: in review. *Pediatr Rev* 34(7):289–294; quiz 295.
16. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K. (2008) Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematologica Polonica* 39(3):537–564.
17. Jończyk i in. (2009) Jakość życia chorych na hemofilię A. *VIA MEDUCA*.
18. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Peregud-Pogorzelski J, Podolak-Dawidziak M, Trelński J, Undas A, Urasiński T, Zdziarska J, Zawilska K. (2016) Część I: Wytuczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematologica Polonica* 47(2):86–114.
19. Informacje o chorobach - hemofilia - krwawienia u chorych | hematoonkologia.pl - portal edukacyjny dla lekarzy. Dostęp: <http://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/hemofilia-krwawienia-u-chorych> (18.11.2014).
20. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE, Ramirez JH. (2014) 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* 20(1365–2516 (Electronic)):362–368.
21. Marszał-Szymczyk. (2012) Wpływ choroby przewlekłej na naszą psychikę. *Biuletyn Informacyjny Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilę* (3 (44)):
22. Bogdan Gajewski. Wsparcie emocjonalne w hemofilii. Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię Dostęp: <http://idn.org.pl/hemofilia/wsparcieemocjonalne.pdf>.
23. Sumera. (2001) Stres a wylewy. *Biuletyn informacyjny Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię*. (2 (8)):1–2.
24. Hemophilia B Prognosis - Medical Disability Guidelines. Dostęp: <http://www.mdguidelines.com/hemophilia-b/prognosis> (29.12.2014).
25. Lacasse. (2010) Starość z hemofilią. *Biuletyn Informacyjny Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilę* (2 (36)):

26. Klukowska A. (2011) Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem. *Acta Haematologica Polonica* 42(3):415–424.
27. Klukowska A. (2009) Profilaktyka u chorych na hemofilię. *Acta Haematologica Polonica* 40(2):493–500.
28. McDaniel M. (2013) Treatment of Hemophilia A and B. Dostęp: <http://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/Nurses-Guide-Chapter-6-Treatment-of-Hemophilia-A-B.pdf>.
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Benefix. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf.
30. Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J. ISTH. Scientific and standardization Committee Communication the Design And Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Dostęp: https://c.ymcdn.com/sites/www.isth.org/resource/group/d4a6f49a-f4ec-450f-9e0f-7be9f0c2ab2e/official_communications/fviiipharmac.pdf.
31. Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. (2014) BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. *Ther. Adv. Hematol.* 5(2040–6207 (Print)):168–180.
32. AOTM. (2014) AOTM. (2014) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania BeneFIX. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/203/REK/RP_237_2014_Benefix.pdf.
33. (2006) Wytyczne AHCDO. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. Dostęp: <http://www.ahcdo.org.au/sitebuilder/publications/knowledge/asset/files/1/finalglswithbookmarksjune2006.pdf>.
34. Windyga J. (2009) Osoczopochodne koncentraty czynników krzepnięcia. *Acta Haematologica Polonica* 40(2):501–510.
35. Hemofilia i inne skazy krwotoczne. Dostęp: <http://idn.org.pl/hemofilia/h.htm> (30.12.2014).
36. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K. (2008) 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* 39(3):565–579.
37. (2016) Wytyczne MASAC. Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. Dostęp: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/240text.pdf>.
38. Wytyczne MASAC. MASAC RECOMMENDATION CONCERNING PROPHYLAXIS (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). Dostęp: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/241Prophylaxis.pdf>.
39. Keeling D, Tait C, Makris M. (2008) Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 14(4):671–684.
40. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR. (2013) Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *Br J Haematol* 160(2):153–170.
41. (2016) Wytyczne AHCDO. Guidelines for the management of haemophilia in Australia. Dostęp: <https://www.blood.gov.au/system/files/Guidelines-for-the-management-of-haemophilia-in-Australia.pdf>.
42. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J, Inter Disciplinary Working Group. (2008) European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 14(2):361–374.
43. Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H, Schramm W, Mannucci PM. (2014) Wytyczne EHC. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 20(3):322–325.
44. Minister Zdrowia. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/08/zalacznik-do-obwieszczenia-2.pdf>.
45. HAS. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Rixubis. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14453_RIXUBIS_PIS_INS_Avis2_CT14453.pdf.
46. AOTM. (2009) 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. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R46-krwawienie-hemofilia-u-dzieci/R_46.pdf.
47. AOTMiT. (2014) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 321/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909991016654) we wskazaniu: stosowany w ramach programu

- lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10, D66, D67)”. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/203/SRP/U_40_646_141117_stanowisko_321_Benefix_5909991016654_w_ref.pdf.
48. AOTMiT. (2016) Opinia Rady Przejrzystości nr 162/2016 z dnia 30 maja 2016 roku w sprawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej w zakresie dawkowania, bezpieczeństwa stosowania i efektywności kosztowej czynników krzepnięcia stosowanych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/101/ORP/U_17_202_20160530_opinia_162_Hemofilia_A_i_B.pdf.
 49. AOTM. (2011) Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 95/2011 z dnia 19 września 2011r. o programie zdrowotnym „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Opinie-sam_pr_zdr/2011/OP-95-2011.pdf.
 50. EMA. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego Rixubis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003771/WC500182066.pdf.
 51. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego BeneFix. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf.
 52. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Rixubis. Dostęp: http://www.baxter.com/downloads/healthcare_professionals/products/RIXUBIS_PL.pdf.
 53. URPLWMIpB. (2016) Obwieszczenie prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf.
 54. (2009) Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine. Dostęp: http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Immunine_%20200IU.pdf.
 55. (2011) Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinin P. Dostęp: <http://www.imed.com.pl/images/pdf/BerininPSPC20.12.2011.pdf>.
 56. (2011) Charakterystyka Produktu Leczniczego Mononine. Dostęp: <http://www.imed.com.pl/images/pdf/Mononine500SPC12.10.2011.pdf>.
 57. (2013) Charakterystyka Produktu Leczniczego Octanine F. Dostęp: http://urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-04-19_230_pl_spc_230spc_pl07a_2013_03_05_final.pdf.
 58. EMA. (2010) Charakterystyka Produktu Leczniczego Nonafact. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000348/WC500028296.pdf.
 59. (2009) Charakterystyka Produktu Leczniczego Betafact. Dostęp: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1417152673341.pdf>.
 60. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
 61. Giangrande P, Calizzani G, Menichini I, Candura F, Mannucci PM, Makris M. (2014) Wytoczne EHAD. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 12 Suppl 3:s525-530.

9. SPIS TABEL

Tabela 1.	Dorośli i dzieci ze zdiagnozowaną hemofilią w Polsce – rejestr IHiT (13.09.2013)	13
Tabela 2.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D66 i D67 – dane NFZ (12.07.2012)	13
Tabela 3.	Średnia populacja pacjentów leczonych na hemofilię w ośrodkach w Polsce (w przeliczeniu na kwartał) – dane NCK (lipiec 2013).....	13
Tabela 4.	Nasilenie objawów hemofilii B w zależności od stopnia niedoboru czynnika krzepliwości [18]	19
Tabela 5.	Badania przesiewowe w kierunku Hemofilii B	21
Tabela 6.	Rodzaje postępowania profilaktycznego w hemofilii B [18]	22
Tabela 7.	Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia IX w leczeniu chorych z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii B. [18]	24
Tabela 8.	Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia Hemofilii B	29
Tabela 9.	Rodzaje leczenia hemofilii B rekomendowane przez PTHiT [18]	30
Tabela 10.	Liczba pacjentów z hemofilią B w wieku poniżej 18. r.ż. przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia w ramach PL „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. [8]	39
Tabela 11.	Liczba pacjentów z hemofilią B przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia w ramach „Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2012 – 2018”. [8]	39
Tabela 12.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące finansowania czynników krzepnięcia u chorych na hemofilię B.....	41
Tabela 13.	Dawkowanie i czas trwania terapii preparatem Rixubis [50].....	43
Tabela 14.	Dawkowanie i czas trwania terapii preparatem BeneFIX [51].....	44
Tabela 15.	Szczegółowe dane dotyczące ustalania wymaganej dawki czynnika krzepnięcia IX [54–59].....	46
Tabela 16.	Dawkowanie i czas trwania terapii preparatami osoczo pochodnych czynników IX [54–59]	47
Tabela 17.	Szczegółowy wykaz działań niepożądanych mogących wystąpić w trakcie terapii poszczególnymi pdFIX. [54–59]	48

10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Liczba pacjentów z hemofilią B w zależności od wieku ^a [7].....	12
Wykres 2. Rozpowszechnienie hemofilii w Polsce względem regionu – rejestr IHiT, 2004 [10, 11].....	14

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Kaskada krzepnięcia krwi.....	16
Rysunek 2. Zasady dziedziczenia hemofilii B [2].....	17