

## **ANALIZA KLINICZNA**

### **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, wniosków końcowych i dyskusji,

[REDACTED] analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, analiza skuteczności, ocena wiarygodności badań, obliczenia, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] przeszukanie systematyczne, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, analiza właściwości farmakokinetycznych, analiza bezpieczeństwa, opracowanie tekstu analizy,

[REDACTED] analiza abstraktów.

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**

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>10</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>13</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	13
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	13
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>14</b>
2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	14
2.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy .....	14
2.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	16
2.2. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
2.2.1. Strategia wyszukiwania.....	16
2.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	17
2.2.3. Selekcja badań klinicznych .....	18
2.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	18
2.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	20
2.4. Analiza statystyczna wyników .....	20
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>21</b>
3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	21
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	24
3.2.1. Badania oceniające stosowanie preparatu Rixubis w profilaktyce krwawień .....	24
3.2.2. Badania oceniające stosowanie preparatu BeneFIX w profilaktyce krwawień .....	25
3.2.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających profilaktykę krwawień.....	28
3.3. Charakterystyka badań oceniających właściwości farmakokinetyczne .....	30
3.3.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających właściwości farmakokinetyczne .....	34
4.3. Bezpieczeństwo interwencji w leczeniu hemofilii B .....	59
4.3.1. Profil bezpieczeństwa preparatu Rixubis .....	59
4.3.2. Profil bezpieczeństwa preparatu BeneFIX .....	62
<b>5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>69</b>
5.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w CHPL .....	70
<b>6. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>72</b>
<b>7. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>76</b>
<b>8. DYSKUSJA .....</b>	<b>78</b>

<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>81</b>
<b>10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....</b>	<b>82</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>83</b>
<b>12. SPIS TABEL .....</b>	<b>86</b>
<b>13. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>87</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

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

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

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

<b>pdFIX</b>	Osoczo pochodny koncentrat IX czynnika krzepnięcia ( <i>Plasma-derived Factor IX</i> )
<b>PFA-100</b>	Analizator funkcji płytek krwi ( <i>Platelet Function Analyzer</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PK</b>	Część badania dotycząca farmakokinetyki
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLT</b>	Liczba płytek krwi ( <i>Platelet Count</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>pro</b>	Badanie prospektywne ( <i>prospective</i> )
<b>PT</b>	Czas protrombinowy ( <i>Prothrombin Time</i> )
<b>QW</b>	Raz w tygodniu ( <i>once a week</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>ret</b>	Badanie retrospektywne ( <i>retrospective</i> )
<b>rFIX</b>	Rekombinowany koncentrat IX czynnika krzepnięcia ( <i>Recombinant Factor IX</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia ( <i>Short Form - 36</i> )
<b>T<sup>1/2</sup></b>	Okres półtrwania
<b>TAT</b>	Kompleks trombina-antytrombina ( <i>Thrombin-Antithrombin complex</i> )
<b>TIW</b>	Trzy razy w tygodniu ( <i>three times in a week</i> )
<b>TT</b>	Czas trombinowy ( <i>Thrombin Time</i> )
<b>TXA</b>	Kwas traneksamowy ( <i>Tranexamic Acid</i> )
<b>U</b>	Jednostka międzynarodowa ( <i>International Unit</i> )
<b>UKHCDO</b>	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*)

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz właściwości farmakokinetycznych preparatu Rixubis® (nonacog gamma) w porównaniu z preparatem BeneFIX 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).

### ■ Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i in.). Niniejsza analiza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej poszukiwano randomizowanych badań klinicznych (RCT) umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej preparatu Rixubis z dostępnym w warunkach polskich preparatem BeneFIX. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Rixubis i BeneFIX oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator do analizy włączano również badania o niższej wiarygodności w celu przeprowadzenia porównania jakościowego. Kryteria włączenia do analizy skuteczności i bezpieczeństwa spełniały zatem zarówno badania RCT, jak i obserwacyjne – przeprowadzone u wcześniej nieleczonych pdFIX pacjentów z hemofilią B, u których stosowano terapię profilaktyczną. Z kolei do analizy profilu farmakokinetycznego ocenianych opcji włączano wszystkie badania bez względu na metodologię oraz oceniany schemat leczenia.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2967 publikacji, na podstawie których po analizie tytułów i abstraktów do dalszej analizy, opartej o pełne teksty, zakwalifikowano 191 pozycji. Ostatecznie włączono 21 badań opisanych w 35 publikacjach, z których 9 dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Parametry farmakokinetyczne po podaniu jednej dawki preparatu oceniano we wszystkich odnalezionych badaniach.

#### ***Analiza skuteczności/bezpieczeństwa***

Spośród 9 badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dwa dotyczyły profilaktyki z wykorzystaniem preparatu Rixubis (N = 79), zaś siedem kolejnych oceniało preparat BeneFIX (N = 232).

Dowody dla skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rixubis stanowiły wielośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne badania kliniczne bez randomizacji, z których jedno oceniało wyłącznie leczenie u dzieci, zaś drugie rekrutowało populację mieszaną dzieci i dorosłych z hemofilią B. W obu badaniach preparat podawano w ramach profilaktyki krwawień, przy czym w jednym z badań dodatkowo włączono kohortę przyjmującą leczenie doraźne.

Badania dla preparatu BeneFIX obejmowały jedną randomizowaną próbę kliniczną oraz 6 prac obserwacyjnych. Randomizowane badanie zaprojektowano w celu porównania dwóch schematów profilaktyki z wykorzystaniem preparatu BeneFIX. Pozostałe prace były jednoramiennymi próbami klinicznymi. W dwóch badaniach oceniano populację dzieci, w pozostałych populację mieszaną.

### **Analiza właściwości farmakokinetycznych**

Spośród 21 badań oceniających profil farmakokinetyczny preparatów FIX 6 stanowiło randomizowane próby kliniczne, zaś pozostałe to obserwacyjne badania porównawcze lub próby jednoramienne. Randomizowane badania prowadzone były w sposób krzyżowy i porównywały różne schematy dawkowania leków, a także różne koncentraty FIX między sobą. Jedno z badań miało na celu porównanie preparatów Rixubis vs. BeneFIX. W trzech badaniach populację docelową stanowiły dzieci, w jedenastu oceniano populację mieszaną pod względem wieku, w dwóch kolejnych uczestniczyli wyłącznie dorośli zaś w pozostałych badaniach nie podano informacji odnośnie wieku pacjentów. Ogółem preparat Rixubis oceniano w 3 badaniach, natomiast BeneFIX w 18 pracach.

### **Wyniki analizy skuteczności**

Średnia roczna częstość występowania krwawień (ABR) tj. bez względu na stopień ich nasilenia wynosiła 2,0–4,3 w przypadku stosowania profilaktyki preparatem Rixubis oraz 2,6–4,8 podczas profilaktyki preparatem BeneFIX.

Średnia wartość ABR u pacjentów pediatrycznych wynosiła 2,0 w przypadku terapii Rixubis oraz 3,7 dla preparatu BeneFIX. Spośród wszystkich krwawień występujących u dzieci leczonych koncentratem Rixubis zaledwie 8% stanowiły krwawienia ciężkie.

W populacji dzieci stosujących BeneFIX doskonałą skuteczność hemostatyczną profilaktyki stwierdzono podczas 91,3% wizyt lekarskich. Zaś w populacji mieszanej pod względem wieku skuteczność preparatu BeneFIX oceniono jako doskonałą lub skuteczną w przypadku 93% wizyt lekarskich. W badaniach oceniających preparat Rixubis nie przedstawiono wyników oceny skuteczności hemostatycznej w odniesieniu do profilaktyki krwawień.

W żadnej z prac oceniających preparat Rixubis nie stwierdzono pojawienia się inhibitora FIX u chorych podczas przyjmowania terapii. Z kolei inhibitor FIX raportowano łącznie u 0,8% chorych otrzymujących profilaktykę z wykorzystaniem BeneFIX.

Profilaktyczne stosowanie preparatu Rixubis prowadziło do istotnej statystycznie poprawy jakości życia ( $p < 0,05$ ) w odniesieniu do ograniczenia roli w funkcjonowaniu fizycznym (RP), bólu fizycznego (BP) oraz całościowej oceny funkcjonowania w wymiarze fizycznym (PCS) kwestionariusza SF-36. Ponadto istotną poprawę odnotowano również w przypadku wizualnej skali analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D, dotyczącej dolegliwości bólowych.

### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania preparatu Rixubis były nieprawidłowości w testach immunologicznych (16%) oraz zapalenie jamy nosowo-gardłowej (8%). Działania niepożądane zgłaszało ogółem 51% dorosłych pacjentów, z czego jedynie 3% epizodów uznano za potencjalnie związane z przyjmowaną interwencją. Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 6% dorosłych oraz u 13% dzieci, przy czym żadne z zaistniałych zdarzeń nie miało związku z przyjmowanym leczeniem oraz nie

stanowiło przyczynę przedwczesnego przerwania terapii. W żadnym z badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowych ani wytworzenia reakcji obronnej przeciw r-Furynie i białkom CHO.

W pracach oceniających BeneFIX działania niepożądane ogółem raportowano u 17–96% chorych, z czego 2–16% pacjentów doświadczyło zdarzeń o potencjalnym związku z preparatem BeneFIX. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 6–20% chorych i w pojedynczych przypadkach związane one były z przyjmowanym leczeniem. Ponadto, w trakcie stosowania BeneFIX raportowano reakcje alergiczne (0–8%), wysypkę (2–4%), infekcje (8–13%) oraz podwyższenie markerów trombogenności (TAT i D-dimerów). U pojedynczych chorych raportowano zdarzenie zakrzepowe i krwawienie śródczaszkowe.

### ■ Wyniki analizy właściwości farmakokinetycznych

Przeciętny odzysk aktywności FIX *in vivo* (IR) wahał się w zakresach 0,67–1,06 U/dl oraz 0,58–1,21 U/dl, odpowiednio po podaniu 1U/kg preparatów Rixubis i BeneFIX. W porównaniach bezpośrednich średnia IR dla preparatu Rixubis była numerycznie wyższa w porównaniu z preparatem BeneFIX (0,87 vs. 0,76 U/dl za 1U/kg). Analiza w podziale na grupy wiekowe, przeprowadzona w jednym z badań, wykazała, iż niezależnie od stosowanej terapii, odzysk u dzieci jest znacznie niższy niż u dorosłych, jednakże ze względu na małą liczebność populacji pediatrycznej porównanie jest niemiarodajne.

W odniesieniu do pozostałych właściwości farmakokinetycznych nie raportowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Średnie wartości poszczególnych parametrów zawierały się w przedziałach przedstawionych w poniższej tabeli.

Parametr	Rixubis	BeneFIX
Pole powierzchni pod krzywą stężenia od czasu (AUC) [U*h/dl]	808,4-1067,8	547-1835,8
Stężenie maksymalne (C <sub>max</sub> ) [U/dl]	66,22	38,5-81,7
Okres półtrwania (T <sub>1/2</sub> ) [h]	21,5-26,7	10,9-36,0
Średni czas przebywania w organizmie MRT [h]	27,9-30,8	24,9-42,1

### ■ Wnioski końcowe

Rixubis stosowany w ramach rutynowej profilaktyki skutecznie zapobiega występowaniu krwawień zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u dorosłych pacjentów z hemofilią B. Częstość krwawień u chorych stosujących Rixubis w profilaktyce była niewielka i kształtowała się na podobnym poziomie jak w przypadku preparatu BeneFIX. Ponadto, Rixubis stosowany w ramach profilaktyki, posiada udowodnioną skuteczność w odniesieniu do poprawy jakości życia chorych względem wartości wyjściowych.

Profilaktyka z użyciem preparatu Rixubis charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W badaniach oceniających terapię wykazano zaledwie 3% zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, do których należały zaburzenia smaku i ból kończyn. Nie odnotowano zgonów, powikłań zakrzepowo-zatorowych ani ciężkich reakcji alergicznych. U żadnego z pacjentów leczonych preparatem Rixubis nie stwierdzono wystąpienia inhibitora FIX.

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była **ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz właściwości farmakokinetycznych preparatu Rixubis®** (nonacog gamma) i porównanie jego efektywności klinicznej względem aktualnie dostępnego na rynku polskim rekombinowanego czynnika IX (BeneFIX) w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX).

## 1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja
<b>Populacja</b>	Pacjenci do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (pdFIX) (ludzkimi)
<b>Interwencja</b>	Rixubis® (nonacog gamma) w schemacie pierwotnej profilaktyki krwawień
<b>Komparatory</b>	BeneFIX® (nonacog alfa) w schemacie pierwotnej profilaktyki krwawień
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Analiza skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwawienia,</li> <li>• Roczna częstość występowania krwawień,</li> <li>• Ocena hemostatyczna przez badacza/pacjenta,</li> <li>• Częstość występowania inhibitora,</li> <li>• Jakość życia.</li> </ul> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane ogółem,</li> <li>• Ciężkie działania niepożądane</li> <li>• Działania niepożądane prowadzące do utraty z badania</li> <li>• Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia</li> </ul>

## 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego zgodnie z poniższym schematem:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE

### 2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 2.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

##### Populacja

- pacjentów do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika IX krzepnięcia krwi (ludzkimi).

Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów dla populacji dzieci, do analizy klinicznej włączano również badania, w których oceniano populację szerszą obejmującą również chorych powyżej 18. roku życia oraz pacjentów wcześniej leczonych pdFIX.

##### Oceniana interwencja

- Rekombinowany czynnik IX (Rixubis®), stosowany w schemacie profilaktyki pierwotnej w dawce ustalonej indywidualnie zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.

##### Komparatory

- Rekombinowany czynnik IX (BeneFIX®), stosowany w schemacie profilaktyki pierwotnej w dawce ustalonej indywidualnie zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących Rixubis z aktywnymi komparatorami. W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne o wspólnej terapii

referencyjnej, umożliwiającej przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Z kolei w przypadku braku dowodów umożliwiających przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego włączano badania jednoramienne dla interwencji i komparatora, w celu jakościowego zestawienia wyników.

Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów do analizy klinicznej włączano badania oceniające schematy profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej.

## **Punkty końcowe**

### *Analiza skuteczności:*

- Krwawienia,
- Roczna częstość występowania krwawień (ABR),
- Ocena skuteczności hemostatycznej przez lekarza/pacjenta,
- Częstość występowania inhibitora,
- Jakość życia.

### *Analiza bezpieczeństwa:*

- 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.

### *Analiza właściwości farmakokinetycznych:*

- 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 –  $C_{max}$ .

Wyniki odnoszące się do właściwości farmakokinetycznych raportowano wyłącznie po podaniu pierwszej dawki preparatu, natomiast ze względu na ryzyko nałożenia się efektów interwencji dane dla pozostałych punktów czasowych nie były uwzględniane w niniejszej analizie.

## **Metodyka badań klinicznych**

- randomizowane badania kliniczne,
- badania porównawcze bez randomizacji przeprowadzone w schemacie grup równoległych,
- badania jednoramienne,
- przeglądy systematyczne i metaanalizy.

## **Pozostałe kryteria włączenia**

- badania uwzględniające co najmniej 10 pacjentów z hemofilią B,
- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,

- publikacje dostępne w postaci pełnotekstowej,
- badania prowadzone u ludzi.

### 2.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- badania dotyczące stosowania rFIX u pacjentów z hemofilią B powikłaną obecnością inhibitora,
- badania, w których opis interwencji nie pozwalał na identyfikację użytego preparatu,
- badania, w których wyniki podawano łącznie dla pacjentów stosujących rFIX oraz pdFIX,
- badania, w których wyniki podawano bez rozróżnienia na profilaktykę oraz leczenie doraźne (kryterium nie dotyczy oceny właściwości farmakokinetycznych),
- badania obejmujące wyłącznie leczenie doraźne lub profilaktykę okołoperacyjną (kryterium nie dotyczy oceny właściwości farmakokinetycznych),

W badaniach, w których pacjenci mogli przyjmować zarówno profilaktykę, jak i leczenie doraźne, w analizie klinicznej uwzględniono jedynie wyniki dotyczące efektywności terapii profilaktycznej.

## 2.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji, komparatorów oraz metodyki badań. Przeszukanie zostało ograniczone do daty publikacji, począwszy od doniesień opublikowanych w 1995 roku, z wykorzystaniem filtrów zaimplementowanych na stronach baz informacji medycznej. Pierwszy preparat czynnika IX wytworzony metodami inżynierii genetycznej został dopuszczony do obrotu w 1998 roku. [1, 2] Zgodnie z przeglądem systematycznym Tataru 2014 w tym samym roku opublikowano pierwsze badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rFIX. [3] Mając na uwadze powyższe, należy stwierdzić, że przyjęte ograniczenie przeszukania systematycznego do prac opublikowanych od 1995 roku umożliwiło odnalezienie wszystkich dowodów odnoszących się do koncentratów rFIX.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki.



Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (Rozdział 1).

## 2.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [46] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- doniesień z konferencji naukowych,
- referencji odnalezionych publikacji,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed CENTRAL (przez PubMed),
- The Cochrane Library:
  - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- Rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register, ClinicalTrials.gov),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA),
- Strony internetowe towarzystw naukowych zajmujących się problematyką hemofilii (wykaz zaprezentowano w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (Rozdział 2.2)
- Strony internetowe producentów leków.

Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 25 sierpnia 2016 r. Listę przeszukanych baz danych i stron internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego (Rozdział 1).

Wyniki wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego w najważniejszych bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) dnia 15 grudnia 2016 r. wskazały na brak dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

### 2.2.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez co najmniej dwóch analityków. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta.

### 2.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad oraz narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego zaprojektowanego przez organizację the Cochrane Collaboration.

Współczynnik wiarygodności wg skali Jadad może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Skala oceny wiarygodności Jadad różnicuje badania w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwi zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad zaprezentowano w Aneksie (Rozdział 8.2.1).

Narzędzie zaprojektowane przez organizację the Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego w siedmiu kluczowych obszarach metodologii badania:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia uczestników i personelu,
- zaślepienie osób oceniających wyniki,

- analizy niepełnych wyników,
- kompleksowości raportowania wyników,
- i inne błędów metodycznych.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Rozdział 8.2.2). [4]

Wytyczne AOTM z 2016 roku w przypadku badań obserwacyjnych, kohortowych i kliniczno-kontrolnych zalecają stosowanie skali *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*, natomiast w przypadku badań jednoramiennych stosowanie skali NICE. [5] Zdecydowaną większość badań włączonych do analizy stanowiły opisy serii przypadków, dlatego zrezygnowano z zastosowania skali NOS, a ocenę ich wiarygodności przeprowadzono, wykorzystując skalę NICE (*Sutcliffe*), dostępną na stronie internetowej agencji. [6] Współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w poszczególnych obszarach:

- lokalizacja badania,
- testowana hipoteza,
- kryteria włączenia/wykluczenia,
- definicja punktów końcowych,
- schemat badania,
- rekrutacja pacjentów,
- wyniki badania,
- analiza w warstwach. [6]

Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych została przeprowadzona przy pomocy formularza przedstawionego w Aneksie (Rozdział 8.3).

Badania włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, wcześniejsza terapia, czas trwania wcześniejszej terapii, stopień nasilenia choroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka)
- okresu interwencji i obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki),
- metodyki (w zależności od rodzaju badania):
  - randomizowane (metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa).
  - nierandomizowane (utrata z badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa),

- typu i podtypu badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT (sposób klasyfikacji badań przedstawiono w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (Rozdział 8.1).

Badania włączone do oceny właściwości farmakokinetycznych scharakteryzowano, ograniczając się do przedstawienia najistotniejszych z punktu widzenia analizy cech tych badań oraz spełniając założenia minimalnych wymagań Ministra Zdrowia dla analiz klinicznych. [7]

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (Rozdział 4).

### 2.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (AW) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (Rozdział 9.4.1). W razie konieczności korzystano z pomocy drugiego analityka (EŁ). Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityków niezwiązanych bezpośrednio z pracami nad analizą (AST).

### 2.4. Analiza statystyczna wyników

Wyniki obliczeń w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT). Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD). Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci wartości końcowych wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), zaś wyniki porównawcze dla zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. We wszystkich przypadkach wyniki dla różnic pomiędzy grupami przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Wyniki włączonych badań klinicznych nie zostały poddane kumulacji ilościowej ze względu na znaczną heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną (różnice w zakresie charakterystyki próby oraz interwencji).

Przy opracowywaniu wyników badań z grupą kontrolną, korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),

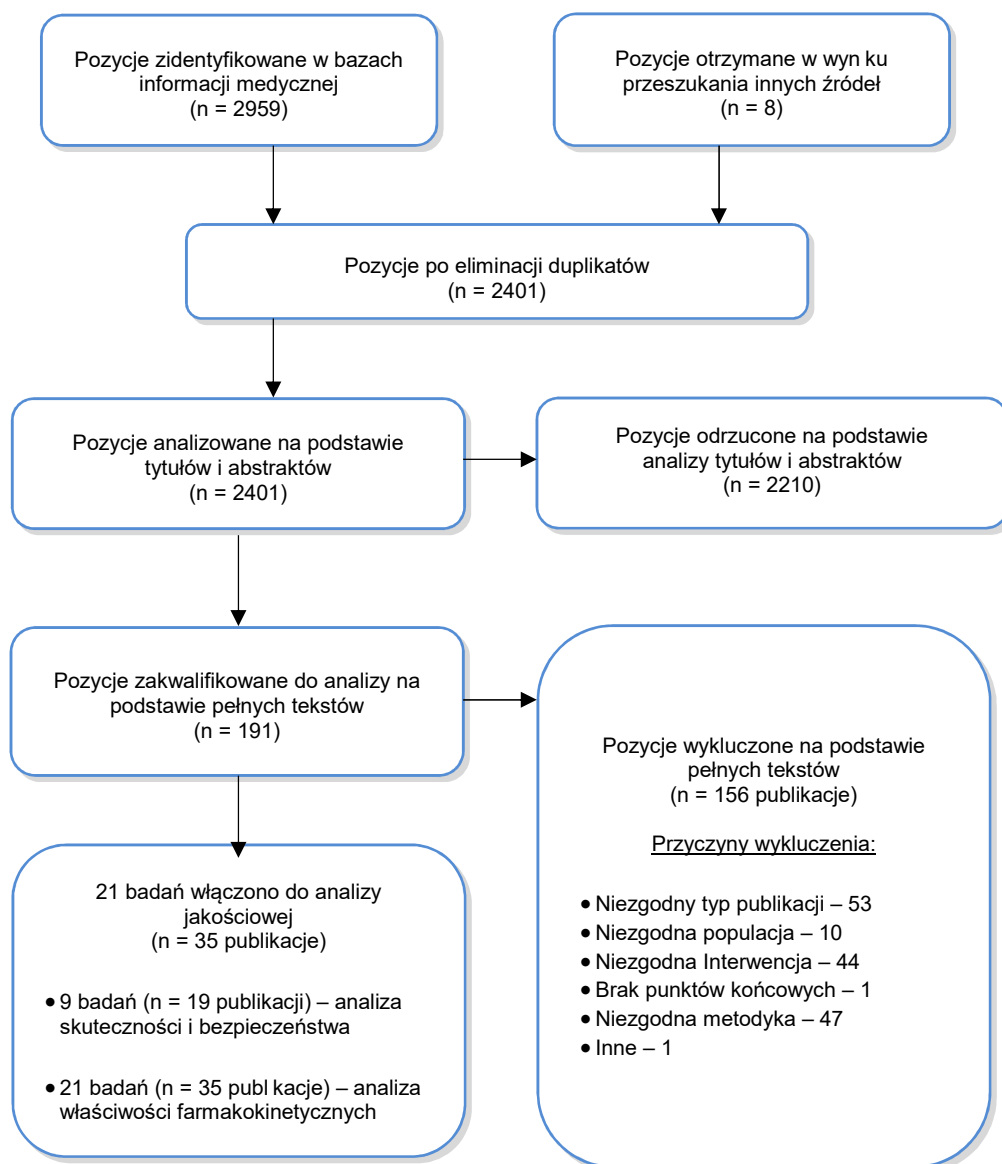
### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

#### 3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **2967** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**2401** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **191** publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie **21** badań opisanych w **35** publikacjach. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1). Badania włączone do analizy klinicznej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań**



**Tabela 2.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie (Akronim)	Interwencje i schemat badania	[Ref.]
<b>Profilaktyka</b>		
Urański 2013 (PEDIATRIC STUDY)	rFIX (Rixubis) – badanie jednoramienne	[8–12]
Windyga 2014 (PIVOTAL STUDY)	rFIX (Rixubis) – badanie jednoramienne	[12–14]
Monahan 2010	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[15]
Lambert 2007	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[16]
Shapiro 2005	rFIX (Nie określono) – badanie jednoramienne	[17]
Roth 2001	rFIX (Nie określono) – badanie jednoramienne	[18]
Valentino 2014	rFIX50 (BeneFIX) vs. rFIX100 (BeneFIX) – badanie cross-over (w niniejszej analizie oceniano jedno ramię z badania)	[19–22]
Kavakli 2016	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[23–25]
Korth-Bradley 2016	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[26]
<b>Farmakokinetyka</b>		
Windyga 2014 (PIVOTAL STUDY)	rFIX (Rixubis) vs. rFIX (BeneFIX) – badanie cross-over	[8–12]
Urański 2014 (PEDIATRIC)	rFIX (Rixubis) – badanie jednoramienne	[12–14]
Windyga 2014b (SURGICAL)	rFIX (Rixubis) – badanie jednoramienne	[27]
Valentino 2014	rFIX50 (BeneFIX) vs. rFIX100 (BeneFIX) – badanie cross-over	[19–22]
Monahan 2010	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[15]
Lambert 2007	rFIX (BeneFIX) vs. rFIX (BeneFIX reformulated) – badanie cross-over	[16]
Lissitchkov 2013	pdFIX (AlphaNine) vs. rFIX (BeneFIX) – badanie pre/post	[28, 29]
Shapiro 2005	rFIX (Nie określono) badanie jednoramienne	[17]
Roth 2001	rFIX (Nie określono) – badanie jednoramienne	[18]
Poon 2002	rFIX (Nie określono) vs. pdFIX (Nie określono) – badanie dwuramienne	[30]
Ewenstein 2002	rFIX (BeneFIX) vs. pdFIX (Mononine) – badanie skrzyżowane	[31, 32]
White 1998	rFIX (Nie określono) vs. pdFIX (Nie określono) – badanie skrzyżowane	[33]
Martinowitz 2012	rFIX (BeneFIX) vs. IB1001 – badanie skrzyżowane	[34]
Santagostino 2012	rFIX (BeneFIX) vs. pdFIX (bd) vs. rFIXFc – badanie trójramienne	[35]
Powell 2013	rFIX (BeneFIX) vs. rFIXFc – badanie randomizowane	[36]
Chang 2007	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[37]
Yang 2012	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[38–40]
Morfini 2016	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[41]
Kavakli 2016	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[23–25]
Korth-Bradley 2016	rFIX (BeneFIX) – badanie jednoramienne	[26]

## 3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 9 badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania rekombinowanych czynników krzepnięcia w trakcie profilaktyki krwawień. Odnalezione prace w większości stanowią prospektywne badania jednoramienne (Lambert 2007, Monahan 2010, PEDIATRIC, Roth 2001, Shapiro 2005, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016). Pozostałe dwie prace to badanie prospektywne o złożonej strukturze (PIVOTAL) oraz randomizowane badanie skrzyżowane (Valentino 2014). Spośród wszystkich badań oceniających profilaktykę krwawień w dwóch stosowano preparat Rixubis (PIVOTAL, PEDIATRIC), natomiast w siedmiu – alternatywny preparat z grupy rFIX (Monahan 2010, Lambert 2007, Shapiro 2005, Roth 2001, Valentino 2014, Kavakli 2016, Korth-Bradley 2016). Odnalezione prace zostały zaprojektowane w odmienny sposób i wykazują zasadnicze różnice w założeniach metodycznych.

### 3.2.1. Badania oceniające stosowanie preparatu Rixubis w profilaktyce krwawień

Profilaktykę krwawień z wykorzystaniem preparatu Rixubis oceniano w dwóch badaniach (PEDIATRIC, PIVOTAL) stanowiących wielośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne próby kliniczne przeprowadzone w schemacie otwartym. Pierwsze z badań (PEDIATRIC) stanowiło jednoramienną próbę, z kolei drugie (PIVOTAL) miało złożoną strukturę składającą się z trzech części. Pierwsza część to randomizowana próba przeprowadzona w schemacie krzyżowym, porównująca pojedyncze dawki preparatów Rixubis i BeneFIX w celu oceny właściwości farmakokinetycznych. Drugą część badania zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rixubis stosowanego w ramach profilaktyki krwawień, jednakże w toku badania część drugą rozszerzono o dodatkową kohortę przyjmującą Rixubis wyłącznie w ramach terapii doraźnej, przy czym obie kohorty stanowiły odrębne ramiona badania. Trzecia ostatnia część miała na celu ponowną ocenę właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów włączonych do wcześniejszych części badania po 6 miesiącach obserwacji. W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę drugiej części badania (profilaktyka), natomiast w dalszej części dokumentu (Rozdział 3.2.3) scharakteryzowano fragmenty badania odnoszące się do oceny farmakokinetyki.

Populację docelową w jednej z prac (PEDIATRIC) stanowiły dzieci w wieku 0–12 lat, przez co pod względem wieku badanych była ona w pełni zgodna z populacją docelową niniejszej analizy klinicznej. Z kolei, w drugim z badań (PIVOTAL) rekrutowano chorych w wieku 12–65 lat z ciężką i/lub umiarkowaną hemofilią B, przy czym odsetek dzieci <17 r.ż. stanowił jedynie 3,6%. Protokoły obu badań zakładały włączanie pacjentów leczonych uprzednio preparatami osoczopochodnymi i/lub rekombinowanymi przez co najmniej 150 dni ekspozycji.

W obu badaniach w ramieniu profilaktyki krwawień wszystkim pacjentom podawano Rixubis w postaci wlewów dożylnych w dawce 50 U/kg dwa razy w tygodniu, w sposób otwarty, przez okres 6 miesięcy lub co najmniej przez 50 dni ekspozycji. Mediana okresu obserwacji w badaniu PEDIATRIC wynosiła 7,5 miesięcy, natomiast w badaniu PIVOTAL – 7,7 miesięcy.



Wiarygodność metodyczna odnalezionych badań została oceniona w skali NICE jako wysoka. Dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali swój udział w badaniu, zaprezentowano wyłącznie w badaniu PIVOTAL. W badaniu PEDIATRIC nie przedstawiono informacji o utracie z badania.

Najważniejszymi punktami ocenianymi w obu badaniach była efektywność hemostatyczna oraz ABR. W pracy PIVOTAL przeprowadzono analizę statystyczną zgodną z protokołem (PP), natomiast w badaniu PEDIATRIC – zgodnie z intencją leczenia (ITT). W żadnym z badań nie podano informacji pozwalających na określenie hipotezy wyjściowej.

Szczegółową charakterystykę włączonych badań zaprezentowano w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (Rozdział 4.1), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 3).

### **3.2.2. Badania oceniające stosowanie preparatu BeneFIX w profilaktyce krwawień**

Siedem badań uwzględnionych w analizie profilaktyki krwawień dotyczyło stosowania preparatu BeneFIX w profilaktyce krwawień (Lambert 2007, Monahan 2010, Roth 2001, Shapiro 2005, Valentino 2014, Korth-Bradley 2016, Kavakli 2016). Odnalezione prace to wielośrodkowe, prospektywne badania, z których jedno (Valentino 2014) zaprojektowano jako randomizowane badanie kliniczne porównujące dwa schematy profilaktyki. Pozostałe prace były jednoramiennymi próbami klinicznymi.

Populację docelową w dwóch badaniach stanowiły wyłącznie dzieci (Monahan 2010, Shapiro 2005), przy czym w jednej z prac rekrutowano pacjentów wcześniej leczonych (Monahan 2010), zaś w drugiej – chłopców bez historii wcześniejszej terapii (Shapiro 2005). W obu pracach wiek pacjentów mieścił się w przedziale od >1 miesiąca do 14 lat. Pięć kolejnych badań oceniało zastosowanie preparatu BeneFIX w populacji obejmującej dorosłych i dzieci (Lambert 2007, Roth 2001, Valentino 2014, Korth-Bradley 2016, Kavakli 2016) z historią wcześniejszego leczenia. W badaniach rekrutowano pacjentów w wieku od 4 do 65 lat.

Włączone prace różniły się pod względem schematów dawkowania. W trzech pracach (Monahan 2010, Shapiro 2005 i Valentino 2014) pacjenci mogli otrzymywać rutynową profilaktykę krwawień zarówno w schematach QW jak i BIW (Tabela 3). Mediana okresu obserwacji w trakcie profilaktyki krwawień wynosiła od 31,3 tygodnia do 37 miesięcy w badaniach oceniających populację dzieci. Z kolei okres obserwacji w populacji mieszanej wynosił od 4 do 24 miesięcy.

Wiarygodność metodyczna odnalezionych badań jednoramiennych została oceniona na 7 punktów (Lambert 2007, Monahan 2010, Roth 2001, Shapiro 2005, Kavakli 2016) lub 6 punktów (Korth-Bradley 2016) w skali NICE, natomiast w badaniu randomizowanym wiarygodność oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Ocenę badań obserwacyjnych obniżono ze względu na brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów, a w przypadku badania Korth-Bradley 2016 również za brak analizy wyników w warstwach. Z kolei wiarygodność badania randomizowanego została obniżona

ze względu na brak zaślepienia. Dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali swój udział w badaniu, zaprezentowano we wszystkich pracach.

Najważniejszymi punktami ocenianymi w badaniach była efektywność hemostatyczna (Monahan 2010, Roth 2001, Shapiro 2005), częstość występowania krwawień (Korth-Bradley 2016, Lambert 2007, Monahan 2010), roczna częstość występowania krwawień (Kavakli 2016, Valentino 2014) oraz wystąpienie inhibitora (Korth-Bradley 2016, Lambert 2007, Monahan 2010). W pierwszej z prac (Monahan 2010) przeprowadzono analizę statystyczną zgodną z protokołem (PP), przy czym bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Kavakli 2016 wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), a w kolejnych badaniach (Lambert 2007, Shapiro 2005, Valentino 2014, Korth-Bradley 2016) zastosowano analizę wyników zgodną ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Badania Valentino 2014 oraz Kavakli 2016 zaprojektowano w celu wykazania przewagi profilaktyki nad leczeniem doraźnym w odniesieniu do rocznej częstości krwawień (analiza typu *superiority*), a badanie Korth-Bradley 2016 w celu wykazania biorównoważności w odniesieniu do profilu farmakokinetycznego. W żadnym z pozostałych badań nie podano informacji pozwalających na określenie hipotezy badawczej.

Szczegółową charakterystykę badań zaprezentowano w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (Rozdział 4.1), poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla populacji stosującej rekombinowane FIX w ramach profilaktyki krwawień**

Badanie/ Akronim	Typ badania	Interwencja	Dawka (U/kg)	N	Średni wiek (lata)	Dzieci (%)	Stopień nasilenia choroby	Wcześniejsza terapia FIX	Ocena (pkt)
<b>PIVOTAL [8–11]</b>	prospektywne, otwarte	Rixubis	50 BIW <sup>a</sup>	56	12-65	3,6 <sup>b</sup>	ciężka: 51,8% umiarkowana <sup>c</sup> : 48,2%	profilaktyka: 19,6% doraźna: 25,0% mieszana: 55,4%	NICE: 7/8
<b>PEDIATRIC [12, 14]</b>	prospektywne, otwarte	Rixubis	40-80 BIW	23	6,5 (3,4) <sup>d</sup>	100,0	ciężka: 73,9% umiarkowana <sup>c</sup> : 26,1%	profilaktyka: 69,6% doraźna: 4,3% mieszana: 26,1%	NICE: 7/8
<b>Valentino 2014 [19, 20, 22, 42]</b>	RCT, otwarte, cross-over	BeneFIX	50 BIW 100 QW	50	27,7 (13,9) <sup>d</sup>	bd	ciężka/umiarkowana <sup>e</sup>	bd <sup>f</sup>	Jadad: 3/5
<b>Monahan 2010 [15]</b>	prospektywne, otwarte	BeneFIX	42-105 QW 100 QW/BIW 33-87 BIW	25	2,0 [0,6–4,0] <sup>g</sup>	100,0	ciężka	96,0%	NICE: 7/8
<b>Lambert 2007 [16]</b>	prospektywne, otwarte	BeneFIX	51,7 [13,9-184,2] <sup>h</sup>	20	≥12	bd	ciężka/umiarkowana <sup>e</sup>	100,0%	NICE: 7/8
<b>Shapiro 2005 [17]</b>	prospektywne, eksperymentalne	BeneFIX	72,5 (37,1) <sup>d</sup> BIW <sup>i</sup> 75,9 (17,9) <sup>d</sup> QW	42	<14	100,0	ciężka/umiarkowana	0,0%	NICE: 7/8
<b>Roth 2001 [18]</b>	prospektywne, eksperymentalne	BeneFIX	35,1 [9,7-170,6] <sup>h</sup>	47	23 [4–56] <sup>h</sup>	bd	ciężka/umiarkowana	100,0%	NICE: 7/8
<b>Kavakli 2016 [23–25]</b>	prospektywne, otwarte	BeneFIX	100 IU/kg QW	25	31,3 [12,1–53,7] <sup>g</sup>	20	ciężka/umiarkowana <sup>e</sup>	100,0%	NICE: 7/8
<b>Korth-Bradley 2016 [26]</b>	prospektywne, otwarte	BeneFIX	44 [0,5–150,2] <sup>h</sup>	23 <sup>i</sup>	27,4 [12–59] <sup>h</sup>	bd	ciężka/umiarkowana <sup>e</sup>	100,0%	NICE: 6/8

BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*)

a) zakres dawki 40–60 U/kg dawka mogła wzrosnąć do 75 U/kg;

a) dwóch pacjentów w wieku od 12 do 16 lat;

b) aktywność FIX 1-2% normy

c) średnia (SD);

d) aktywność FIX ≤2%;

e) wykluczano pacjentów, którzy przed badaniem stosowali FIX w profilaktyce krwawień;

f) średnia [zakres];

g) mediana [zakres];

h) ≥2 razy w tygodniu (n=24 pacjentów);

i) skuteczność leczenia profilaktycznego była badana u 15 pacjentów.

### **3.2.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających profilaktykę krwawień**

Spośród odnalezionych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rFIX w profilaktyce krwawień tylko jedno stanowiło randomizowaną próbę kliniczną (Valentino 2014). Ryzyko popełnienia błędu selekcji w obszarze generacji kodu przydziału losowego było niewielkie ze względu na zastosowanie w badaniu elektronicznego systemu przydziału do poszczególnych ramion badania. Jednakże ze względu na brak wystarczającego opisu procesu alokacji nie można było określić ryzyka błędu selekcji w obszarze ukrycia kodu alokacji. Badanie ukierunkowano na ocenę rocznej częstości wystąpienia krwawień (ABR), która stanowi obiektywny punkt końcowy, wolny od efektu placebo. Uznano więc, iż brak zaślepienia pacjentów, badaczy oraz osób oceniających wyniki nie wpłynie na rezultaty badania, a tym samym ryzyko błędu wykonania i detekcji będzie niskie. W pracy zdefiniowano i raportowano dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego, natomiast w ramach analizy statystycznej uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy zostali włączeni do badania.

Poniżej zaprezentowano tabelaryczną ocenę ryzyka błędów w badaniu (Tabela 4).

Tabela 4.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla Rixubisu i Benefixu stosowanych w profilaktyce krwawień

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego							
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	N	NJ	N	N	N	N	N
Valentino 2014 [19, 20, 22, 42]	Uzasadnienie	Randomizacja z użyciem elektronicznego systemu przydziału	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania	Analiza ITT, utrata z badania wynosiła 12%, podano prawidłowy opis utraty. Utrata z badania jest porównywalna między grupami.	Wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania	Nie stwierdzono

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

### 3.3. Charakterystyka badań oceniających właściwości farmakokinetyczne

Do oceny właściwości farmakokinetycznych czynnika IX zakwalifikowano łącznie 21 badań, spośród których 6 prac zaprojektowano jako skrzyżowane badania randomizowane, natomiast pozostałe 15 badań miały charakter nierandomizowany.

Spośród badań skrzyżowanych RCT 1 badanie (PIVOTAL) dotyczyło porównania między sobą dwóch rekombinowanych czynników krzepnięcia (Rixubis vs. BeneFIX), 2 badania porównywały różne dawki oraz różne formułacje preparatu BeneFIX, kolejne 2 prace porównywały właściwości farmakokinetyczne preparatu BeneFIX z pdFIX, natomiast ostatnie z badań zaprojektowano dla porównania preparatu BeneFIX z innym rekombinowanym FIX (trenacog alfa, IB1001).

W przypadku badań nierandomizowanych o charakterze porównawczym w trzech oceniano właściwości farmakokinetyczne BeneFIX względem pdFIX (w tym 1 badanie pre/post), w jednym porównywano BeneFIX względem rekombinowanego FIX-Fc. W ostatniej z prac (Negrier 2011) typu pre/post oceniano stosowanie rekombinowanego pegylowanego FIX (rFIX-Peg) u chorych uprzednio leczonych z wykorzystaniem pdFIX lub rFIX (BeneFIX). Ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia ramiona opisanych badań, w których stosowano interwencje rFIX-Fc, pdFIX i rFIX-Peg, nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

Ponadto farmakokinetykę preparatów FIX oceniano w 10 badaniach jednoramiennych, w tym dla preparatu Rixubis – 2 badania oraz dla preparatu BeneFIX – 8 badań. Część pacjentów jednego badania (SURGICAL) raportującego właściwości farmakokinetyczne preparatu Rixubis uczestniczyło również w innej pracy oceniającej ten lek (PIVOTAL).

Populację większości badań stanowili zarówno dorośli, jak i dzieci (11 badań), w 3 badaniach oceniano wyłącznie dzieci, z kolei w 2 badaniach uczestniczyły wyłącznie osoby dorosłe. W pozostałych badaniach nie podano informacji odnośnie do wieku pacjentów. W poszczególnych pracach oceniano od 11 do 201 pacjentów, natomiast we wszystkich badaniach analizowano łącznie 805 chorych, z czego preparatem Rixubis leczono łącznie 68 chorych.

Wiarygodność włączonych badań randomizowanych w 5-stopniowej skali Jadad oceniono na 1 punkt (1 praca), 2 punkty (3 prace) i 3 punkty (2 prace). Badania nierandomizowane w 8-punktowej skali NICE uzyskały od 4 do 7 punktów.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy przedstawiona jest w poniższej tabeli (Tabela 5) oraz w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (Rozdział 4.1 i Rozdział 4.2).

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka badań włączonych do oceny właściwości farmakokinetycznych**

Badanie	Typ badania	N	Wiek w latach <sup>a</sup>	Populacja	Schemat leczenia	Stopień nasilenia hemofilii	Interwencja	Dawka w U/kg <sup>a</sup>	Jakość badania
<b>Badania RCT, skrzyżowane</b>									
<b>PIVOTAL [8, 12]</b>	RCT skrzyżowane	31	bd	dorośli i dzieci	profilaktyka / leczenie dorażne	umiarkowana / ciężka	rFIX (Rixubis) rFIX (BeneFIX)	75 (5)	Jadad: 3/5
<b>Valentino 2014 [19–22]</b>	RCT, skrzyżowane	50	27,7 (13,9)	bd	profilaktyka	ciężka / umiarkowanie ciężka	rFIX (BeneFIX)	50 100	Jadad: 3/5
<b>Martinowitz 2012 [34]</b>	RCT, skrzyżowane	32	bd	dorośli i dzieci <sup>b</sup>	leczenie dorażne / profilaktyka	umiarkowana / umiarkowanie ciężka	rFIX (BeneFIX) IB1001	75 (5)	Jadad: 1/5
<b>Lambert 2007 [16]</b>	RCT, skrzyżowane	34	28,32 [12–61]	bd	profilaktyka / leczenie dorażne	ciężka	rFIX (BeneFIX) rFIX (BeneFIX)	75	Jadad: 2/5
<b>Ewenstein 2002 [31, 32]</b>	RCT, skrzyżowane	43 <sup>b</sup>	18,5 [7–75] <sup>d</sup>	dorośli i dzieci	bd (ocena farmakokinetyki)	umiarkowana / ciężka / łagodna	pdFIX (Mononine) rFIX (BeneFIX) rFIX (BeneFIX)	[48,3; 50,8] <sup>e</sup> 75 (5)	Jadad: 2/5
<b>White 1998 [33]</b>	RCT, skrzyżowane	11	bd	bd	bd (ocena farmakokinetyki)	bd	rFIX (BeneFIX) pdFIX (bd)	50 50	Jadad: 2/5
<b>Obserwacyjne, porównawcze</b>									
<b>Powell 2013<sup>f</sup> [36]</b>	porównawcze, dwuramienne	63	28 [12–71] <sup>d</sup>	bd	profilaktyka	ciężka	rFIX (BeneFIX) rFIX-Fc	50	NICE: 7/8
<b>Santagostino 2012 [35]</b>	porównawcze, prospektywne	$\frac{8^g}{4^h}$	35 [15–58]	bd	bd (farmakokinetyka)	bd	rFIX (BeneFIX) pdFIX (bd)	50 50	NICE: 6/8
<b>Lissitchkov 2013 [28, 29]</b>	pre/post	22	27 (9,7)	dorośli i dzieci	profilaktyka/ leczenie dorażne	ciężka	pdFIX (Alphanine) rFIX (BeneFIX)	65–75 70,2 [61,5–75,0] <sup>d</sup>	NICE: 5/8

Badanie	Typ badania	N	Wiek w latach <sup>a</sup>	Populacja	Schemat leczenia	Stopień nasilenia hemofilii	Interwencja	Dawka w U/kg <sup>a</sup>	Jakość badania
Negrier 2011 [43]	pre/post	8	30 [21–55] <sup>d</sup>	dorośli	bd (farmakokinetyka)	umiarkowana / ciężka	pdFIX (Nie określono)	[25; 100]	NICE: 7/8
		7			bd (farmakokinetyka)		rFIX (BeneFIX)	[25; 100]	
Poon 2002 [30]	dwuramienne	126	27,5 [1–74]	dorośli i dzieci	bd (farmakokinetyka)	łagodna / umiarkowana / ciężka	rFIX (BeneFIX)	50	NICE: 4/8
		75	28,3 [2–74]		bd (farmakokinetyka)		pdFIX (bd)	50	
<b>Obserwacyjne, jednoramienne</b>									
Monahan 2010 [15]	jednoramienne prospektywne	25	2,0 [0,6–14,0] <sup>d</sup>	dzieci	profilaktyka <sup>i</sup>	ciężka	rFIX (BeneFIX)	75	NICE: 7/8
Shapiro 2005 [17]	jednoramienne prospektywne	63 <sup>j</sup>	0,75 [0–14] <sup>d</sup>	dzieci	profilaktyka / leczenie dorażne / profilaktyka okołozabiegowa	ciężka / umiarkowana	rFIX (BeneFIX)	64,2 (28,1)	NICE: 7/8
Roth 2001 [18]	jednoramienne prospektywne	56	23 [4–56] <sup>d</sup>	dorośli i dzieci	profilaktyka / leczenie dorażne / profilaktyka okołoperacyjna	ciężka / umiarkowana	rFIX (BeneFIX)	49,95 (3,53)	NICE: 6/8
PEDIATRIC [12–14]	jednoramienne prospektywne	23	7,1 [1,8–11,8] <sup>d</sup>	dzieci	profilaktyka / leczenie dorażne	bd	rFIX (Rixubis)	75 (5)	NICE: 7/8
SURGICAL [27]	jednoramienne	14 <sup>k</sup>	[12–65]	dorośli i dzieci <sup>c</sup>	profilaktyka okołoperacyjna	umiarkowana / umiarkowanie ciężka	rFIX (Rixubis)	bd	NICE: 7/8
Yang 2012 [38–40]	jednoramienne	35	26,0 (13,6)	dorośli i dzieci	leczenie dorażne	umiarkowana	rFIX (BeneFIX)	bd	NICE: 5/8
Chang 2007 [37]	obserwacyjne	10	24,7 (8,6)	dorośli	bd (farmakokinetyka)	ciężka / umiarkowanie ciężka	rFIX (BeneFIX)	75	NICE: 4/8
Kavakli 2016 [23–25]	Prospektywne, otwarte	25	31,3 [12,1–53,7]	dorośli i dzieci	profilaktyka / leczenie dorażne	ciężka / umiarkowanie ciężka	rFIX (BeneFIX)	100	NICE: 7/8
Korth-Bradley 2016 [26]	otwarte, prospektywne	23	27,4 [12–59] <sup>d</sup>	dorośli i dzieci	profilaktyka / leczenie dorażne	ciężka / umiarkowanie ciężka	rFIX (BeneFIX)	75	NICE: 6/8
Morfini 2016 [41, 44]	prospektywne, otwarte	17	34,5 [15,4–60,6]	dorośli i dzieci	bd (farmakokinetyka)	ciężka / umiarkowana	rFIX (BeneFIX)	47,70 (4,13)	NICE: 7/8

a) średnia (SD) [zakres], jeżeli nie podano inaczej;



- b) charakterystyka odnosi się do 38 pacjentów;
- c) dzieci powyżej 12. roku życia;
- d) mediana [zakres];
- e) dawka dla 37 pacjentów, 1 pacjent otrzymał interwencję w dawce 53,3 U/kg;
- g) pacjenci leczeni rFIX;
- h) pacjenci wcześniej leczeni pdFIX;
- i) analizowano 22 pacjentów, w tym 18 osób stosowało wyłącznie profilaktykę, natomiast u 4 pacjentów początkowo przyjmujących leczenie doraźne, zmieniono leczenie na profilaktykę;
- j) do badania włączono początkowo 67 pacjentów, jednak 4 z nich nie otrzymało ani jednej dawki;
- k) z czego 7 nowych pacjentów ujętych w analizie farmakokinetyki, pozostali ujęci zostali w populacji badania PIVOTAL.

### 3.3.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach oceniających właściwości farmakokinetyczne

Spośród odnalezionych badań oceniających parametry farmakokinetyczne rFIX sześć stanowiło randomizowane próby kliniczne przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym (PIVOTAL, Valentino 2014, Martinowitz 2012, Lambert 2007, Ewenstein 2002, White 1998). W dwóch badaniach zastosowano poprawne metody randomizacji obejmujące elektroniczny system przydziału (Valentino 2014) i listy randomizacyjne (Martinowitz 2012), które charakteryzują się niewielkim ryzykiem popełnienia błędu selekcji w obszarze generacji kodu przydziału losowego. Z kolei ryzyko błędu selekcji w obszarze ukrycia kodu alokacji uznano za niewielkie wyłącznie w jednym badaniu (Martinowitz 2012). W pozostałych badaniach nie podano informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz ukryciu kodu alokacji.

Odnalezione badania ukierunkowano na ocenę parametrów farmakokinetycznych, m.in. odzysku *in vivo*, pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), stężenia maksymalnego oraz okresu półtrwania, będących obiektywnymi punktami końcowymi, wolnymi od efektu placebo. Uznano więc, iż brak zaślepienia pacjentów lub brak podania metody zaślepienia, badaczy oraz osób oceniających wyniki nie wpłynie na rezultaty badania, a tym samym ryzyko błędu wykonania i detekcji będzie niskie. W przypadku dwóch badań (Ewenstein 2002, White 1998), ze względu na brak informacji o utracie, niemożliwe było określenie ryzyka niekompletności danych. We wszystkich pracach zaprezentowano wyniki istotne z punktu widzenia analizy.

Poniżej zaprezentowano tabelaryczną ocenę ryzyka błędów w badaniu (Tabela 4).

Tabela 6.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT oceniających profil farmakokinetyczny Rixubisu i Benefixu

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego							
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>PIVOTAL [8, 12]</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie z podwójnie ślełą próbą. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania	Brak informacji odnośnie do zaślepienia osób oceniających wyniki. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania (obiektywne punkty końcowe)	Analiza PP, utrata z badania porównywalna między grupami i niezwiązana z ocenianymi wynikami (na podstawie raportu ClinicalTrials.gov)	Zaprezentowano wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>Valentino 2014 [19, 20, 22, 42]</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja z użyciem elektronicznego systemu przydziału	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania	Analiza ITT, utrata z badania wynosiła 12%, podano prawidłowy opis utraty. Utrata z badania jest porównywalna między grupami i niezwiązana z ocenianymi wynikami	Wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>Martinowitz 2012 [34]</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja z użyciem list randomizacyjnych	Zapieczone koperty	Badanie z podwójnie ślełą próbą. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania	Brak informacji odnośnie do zaślepienia osób oceniających wyniki. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania (obiektywne punkty końcowe)	Brak utraty z badania	Zaprezentowano wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych	Nie stwierdzono

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego							
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>Lambert 2007 [16]</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o zastosowanej metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie z podwójnie ślełą próbą. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania	Brak informacji odnośnie do zaślepienia osób oceniających wyniki. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania (obiektywne punkty końcowe)	Analiza PP, utrata z badania wynosiła 26%, nie podano utraty w poszczególnych grupach. Podane przyczyny utraty nie wpływają na oceniane wyniki	Zaprezentowano wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	
<b>Ewenstein 2002 [31, 32]</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o zastosowanej metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie z podwójnie ślełą próbą. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania	Brak informacji odnośnie do zaślepienia osób oceniających wyniki. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania (obiektywne punkty końcowe)	Brak informacji o liczbie zrandomizowanych pacjentów, brak informacji o utracie z badania, ponadto w badaniu nie poruszono kwestii wpływu utraty z badania na oceniany wynik	Zaprezentowano wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	
<b>White 1998 [33]</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o zastosowanej metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie z podwójnie ślełą próbą. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania	Brak informacji odnośnie do zaślepienia osób oceniających wyniki. Brak zaślepienia nie wpływa na wyniki badania (obiektywne punkty końcowe)	Brak informacji o utracie z badania.	Niedostępny protokół badania określający pierwszorzędowe punkty końcowe. Wszystkie wyniki istotne z punktu widzenia analizy zostały zaprezentowane	Badanie dostępne wyłącznie w analizie opisującej trzy badania. Brak dostępu do danych referencyjnych

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

## 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Skuteczność interwencji w profilaktyce krwawień

#### 4.1.1. Ryzyko i częstość występowania krwawień

##### 4.1.1.1. Krwawienia ogółem

Ryzyko krwawień ogółem raportowano w 8 badaniach włączonych do analizy skuteczności (2 badania Rixubis i 6 badania BeneFIX). Odsetek chorych bez względu na wiek, u których zaobserwowano krwawienia, wynosił 57–61% w grupie otrzymującej Rixubis i 64–87% w grupie stosującej BeneFIX.

W badaniach o porównywalnym okresie interwencji (średnio 7,7 oraz 6,6 miesiąca) ryzyko krwawień w subpopulacji dzieci wynosiło 61% w przypadku preparatu Rixubis oraz 68% u chorych otrzymujących BeneFIX. Większość krwawień u dzieci leczonych preparatem Rixubis stanowiły zdarzenia łagodne (58%), podczas gdy epizody ciężkie raportowano u 8% chorych (Tabela 7).

W populacji mieszanej u 56 pacjentów stosujących BeneFIX odnotowało 349 epizodów krwawień, natomiast u 32 dorosłych stosujących Rixubis zaobserwowano 115 epizodów krwawień ogółem (Tabela 7).

Tabela 7.  
Krwawienia ogółem występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Ryzyko krwawień n (%)	Liczba epizodów krwawienia k/K (%)
<b>Rixubis</b>							
<b>PIVOTAL</b> [8–11]	ciężka/ umiarkowana <sup>k</sup>	56 (dorośli)	6,19 (0,65) <sup>e</sup>	50 BIW <sup>a</sup>	ogółem	32 (57,1)	115/115 (100,0)
					ogółem	14 (60,9)	26/26 (100,0)
<b>PEDIATRIC</b> [12, 14]	ciężka/ umiarkowana <sup>k</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>e</sup>	40-80 BIW	łagodne ogółem	bd	15/26 (57,7)
					umiarkowane ogółem	bd	9/26 (34,6)
					ciężkie ogółem	bd	2/26 (7,7)
<b>BeneFIX</b>							
<b>Korth-Bradley 2016</b> [26]	ciężka/umiarkowane ciężka <sup>l</sup>	15 (dorośli i dzieci)	24,4 [6,1-31,6] <sup>h</sup>	44 [0,5-150,2] <sup>fm</sup> QW/BIW/TIW <sup>n</sup>	ogółem	13 (86,7)	30/30 (100,0)

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Ryzyko krwawień n (%)	Liczba epizodów krwawienia k/K (%)
Kavakli 2016 [23–25]	ciężka/umiarkowanie ciężka <sup>a</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>j</sup> (50±2) <sup>ei</sup>	100 QW	ogółem	16 (64,0)	90/90 (100,0)
Monahan 2010 [15]	ciężka	22 (dzieci)	6,6 (2,3) <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	ogółem	15 (68,2)	44/44 (100,0)
Lambert 2007 [16]	ciężka/umiarkowana <sup>a</sup>	17 (dorośli i dzieci)	25,6 [9,3–40] <sup>hi</sup>	51,7 [13,9–184,2] <sup>f</sup>	ogółem	11 (64,7)	26/26 (100,0)
Shapiro 2005 [17]	ciężka/umiarkowana	32 (dzieci)	13,4 (8,2) <sup>e</sup>	72,5 (37,1) <sup>e</sup> BIW <sup>g</sup>	ogółem	27 (84,4)	246/246 (100,0)
			17,6 (7,4) <sup>e</sup>	75,9 (17,9) <sup>e</sup> QW			
Roth 2001 [18]	ciężka/umiarkowana	19 (dorośli i dzieci)	24	40,3 [13–78] <sup>f</sup> BIW/TIW	ogółem	16 (84,2)	203/203 (100,0)

OI – Okres interwencji; QW – razy w tygodniu (*once a week*); BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); TIW – trzy razy w tygodniu (*triweekly*); k – liczba epizodów krwawień danego rodzaju; K – liczba wszystkich epizodów krwawień;  
a) zakres dawki 40-60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności;  
b) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;  
c) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;  
d) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;  
e) średnia (SD);  
f) mediana [zakres];  
g) ≥2 razy w tygodniu (n=24 pacjentów);  
h) średnia [zakres];  
i) dni ekspozycji na lek na pacjenta;  
j) tygodnie;  
k) aktywność FIX 1-2% normy;  
l) aktywność FIX ≤2% normy;  
m) dawka dla 21 pacjentów;  
n) 12 pacjentów otrzymywało lek dwa razy w tygodniu.

Roczną częstość występowania krwawień (ABR) ogółem raportowano w 7 badaniach klinicznych, w tym w 2 dotyczących stosowania preparatu Rixubis i w 5 dotyczących BeneFIX. Średnia ABR dla zdarzeń bez względu na stopień nasilenia wynosiła 2,0–4,3 dla preparatu Rixubis oraz 2,6–4,8 dla preparatu BeneFIX. W przypadku badania Korth-Bradley 2016 raportowano miesięczną częstość krwawień, którą przeliczono na ABR. (Tabela 8).

W pracach rekrutujących wyłącznie dzieci średnia ABR wynosiła 2,0 w przypadku Rixubisu i 3,7 u chorych leczonych BeneFIX. (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Roczna częstość krwawień ogółem w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Roczna częstość występowania krwawień	
						mediana [zakres]	średnia (SD)
<b>Rixubis</b>							
PIVOTAL [8–11]	ciężka/umiarkowana <sup>m</sup>	56 (dorośli)	6,19 (0,65) <sup>e</sup>	50 BIW <sup>a</sup>	ogółem	2,0 [0,0–23,4]	4,26 (5,8)

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Roczna częstość występowania krwawień	
						mediana [zakres]	średnia (SD)
<b>PEDIATRIC</b> [12, 13]	ciężka/ umiarkowana <sup>m</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>e</sup>	40-80 BIW	ogółem	2,0 [0,0-4,2] <sup>i</sup>	2,0 (2,38) <sup>k</sup>
<b>BeneFIX</b>							
<b>Korth-Bradley 2016</b> [26]	ciężka/umiarkowanie ciężka <sup>n</sup>	15 (dorośli i dzieci)	24,4 [6,1-31,6] <sup>g</sup>	44 [0,5-150,2] <sup>pf</sup> QW/BIW/TIW <sup>q</sup>	ogółem	bd	4,8 (bd) <sup>o</sup>
<b>Kavakli (2016)</b> [23–25]	ciężka/umiarkowanie ciężka <sup>n</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>i</sup> (50±2) <sup>eh</sup>	100 QW	ogółem	2,0 [0,0-13,8]	3,6 (4,6)
<b>Valentino 2014</b> [19–22]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>n</sup>	44 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW 100 QW	ogółem	bd	2,6 (8,8) <sup>k</sup> 4,6 (8,3) <sup>k</sup>
<b>Monahan 2010</b> [15]	ciężka	22 (dzieci)	6,6 (2,3) <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	ogółem	bd	3,7 (bd)
<b>Lambert 2007</b> [16]	ciężka/ umiarkowana <sup>n</sup>	17 (dorośli i dzieci)	25,6 [9,3-40] <sup>fl</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>f</sup>	ogółem	bd	3,11 (bd)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*);

a) zakres dawki 40-60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności;

b) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;

c) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;

d) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;

e) średnia (SD);

f) mediana [zakres];

g) średnia [zakres];

h) dni ekspozycji na lek na pacjenta;

i) mediana [zakres międzykwartylowy IQR];

j) dane z publikacji dodatkowej, analizującej 12 pts z badania PEDIATRIC;

k) średnia obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSM), SD obliczono za pomocą programu statystycznego Sophie;

l) tygodnie;

m) aktywność FIX 1-2% normy;

n) aktywność FIX ≤2% normy;

o) przeliczono z wyniku podanego w publikacji dla miesięcznej częstości krwawień;

p) dawka dla 21 pacjentów;

q) 12 pacjentów otrzymywało lek dwa razy w tygodniu.

#### 4.1.1.2. Krwawienia spontaniczne

Ryzyko wystąpienia oraz liczbę epizodów krwawień spontanicznych raportowano w 7 badaniach, z których jedno oceniało Rixubis w populacji pediatrycznej, zaś w pozostałych stosowano BeneFIX zarówno u dzieci (Monahan 2010, Shapiro 2005), jak i w populacji mieszanej pod względem wieku (Korth-Bradley 2016, Kavakli 2016, Lambert 2007, Roth 2001). Ryzyko krwawień spontanicznych w populacji mieszanej (bez względu na wiek) leczonej preparatem BeneFIX wynosiło 35–52%. W populacji pediatrycznej krwawienia spontaniczne raportowano u 13% dzieci leczonych preparatem Rixubis oraz u 23% dzieci otrzymujących BeneFIX. Krwawienia spontaniczne stanowiły 8% wszystkich krwawień w populacji dzieci leczonych preparatem Rixubis i 16–23% – preparatem BeneFIX (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Krwawienia spontaniczne występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX**

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Ryzyko krwawień n(%)	Liczba epizodów krwawienia k/K (%)
<b>Rixubis</b>							
<b>PEDIATRIC</b> [12, 14]	ciężka/ umiarkowana <sup>i</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>d</sup>	40-80 BIW	spontaniczne	3 (13,0)	2/26 (7,7)
<b>BeneFIX</b>							
<b>Korth-Bradley 2016</b> [26]	ciężka/umiarko- wanie ciężka <sup>i</sup>	15 (dorośli i dzieci)	24,4 [6,1-31,6] <sup>fh</sup>	44 [0,5-150,2] <sup>el</sup> QW/BIW/TIW <sup>m</sup>	spontaniczne	bd	13/30 (43,3)
<b>Kavakli (2016)</b> [23–25]	ciężka/umiarko- wanie ciężka <sup>i</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>h</sup> (50±2) <sup>dk</sup>	100 QW	spontaniczne	13 (52,0)	bd
<b>Monahan 2010</b> [15]	ciężka	22 (dzieci)	6,6 (2,3) <sup>d</sup>	42-105 QW <sup>a</sup> 100 QW/BIW <sup>b</sup> 33-87 BIW <sup>c</sup>	spontaniczne	5 (22,7)	7/44 (15,9)
<b>Lambert 2007</b> [16]	ciężka/ umiarkowana <sup>i</sup>	17 (dorośli i dzieci)	25,6 [9,3-40] <sup>fh</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>e</sup>	spontaniczne	6 (35,3)	6/26 (23,1)
<b>Shapiro 2005</b> [17]	ciężka/ umiarkowana	32 (dzieci)	13,4 (8,2) <sup>d</sup>	72,5 (37,1) <sup>d</sup> BIW <sup>g</sup>	spontaniczne	bd	56/246 (22,8)
			17,6 (7,4) <sup>d</sup>	75,9 (17,9) <sup>d</sup> QW			
<b>Roth 2001</b> [18]	ciężka/ umiarkowana	19 (dorośli i dzieci)	24	40,3 [13-78] <sup>e</sup> BIW/TIW	spontaniczne	bd	139/203 (68,5)

OI – Okres interwencji; QW – raz w tygodniu (*once a week*); BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); TIW – trzy razy w tygodniu (*triweekly*); k – liczba epizodów krwawień danego rodzaju; K – liczba wszystkich epizodów krwawień;

a) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;

b) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;

c) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;

d) średnia (SD);

e) mediana [zakres];

f) średnia [zakres];

g) ≥2 razy w tygodniu (n=24 pacjentów);

h) tygodnie;

i) aktywność FIX 1-2% normy;

j) aktywność FIX ≤2% normy;

k) dni ekspozycji na lek na pacjenta;

l) dawka dla 21 pacjentów;

m) 12 pacjentów otrzymywało lek dwa razy w tygodniu.

Roczną częstość występowania krwawień spontanicznych raportowano w 6 badaniach klinicznych, z których dwa dotyczyły preparatu Rixubis, a cztery preparatu BeneFIX. Średnia ABR dla krwawień spontanicznych wynosiła 0,3–1,7 w populacji stosującej Rixubis, a u chorych stosujących BeneFIX średnia ta przyjmowała wartości 0,6–3,5. Średnie wartości ABR w podgrupie dzieci wynosiły 0,3 vs. 0,6 odpowiednio dla preparatów Rixubis i BeneFIX. (Tabela 10).



**Tabela 10.**  
**Roczna częstość krwawień spontanicznych w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX**

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Roczna częstość występowania krwawień	
						mediana [zakres]	średnia (SD)
<b>Rixubis</b>							
<b>PIVOTAL</b> [8–11]	ciężka/ umiarkowana <sup>k</sup>	56 (dorośli)	6,19 (0,65) <sup>e</sup>	50 BIW <sup>a</sup>	spontaniczne	0,0 [0,0-15,6]	1,7 (3,26)
<b>PEDIATRIC</b> [12, 13]	ciężka/ umiarkowana <sup>k</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>e</sup>	40-80 BIW	spontaniczne	0,0 [0,0-0,0] <sup>i</sup>	0,3 (0,77) <sup>j</sup>
<b>BeneFIX</b>							
<b>Kavakli</b> <b>(2016)</b> [23–25]	ciężka/umiarko- wanie ciężka <sup>l</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>m</sup> (50±2) <sup>eh</sup>	100 QW	spontaniczne	1,0 [0-13,8]	2,6 (4,1)
<b>Valentino</b> <b>2014</b> [19–22]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>l</sup>	44 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW	spontaniczne	bd	1,7 (4,2)
				100 QW		bd	3,5 (8,9)
<b>Monahan</b> <b>2010</b> [15]	ciężka	22 (dzieci)	6,6 (2,3) <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	spontaniczne	bd	0,58 (bd)
<b>Lambert 2007</b> [16]	ciężka/ umiarkowana <sup>l</sup>	17 (dorośli i dzieci)	25,6 [9,3-40] <sup>f</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>f</sup>	spontaniczne	bd	0,72 (bd)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*);

a) zakres dawki 40-60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności;

b) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;

c) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;

d) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;

e) średnia (SD);

f) mediana [zakres];

g) średnia [zakres];

h) dni ekspozycji na lek na pacjenta;

i) mediana [zakres międzykwartyłowy IQR];

j) dane z publikacji dodatkowej, analizującej 12 pts z badania PEDIATRIC;

k) aktywność FIX 1-2% normy;

l) aktywność FIX ≤2% normy;

m) tygodnie.

#### 4.1.1.3. Krwawienia pourazowe

Krwawienia pourazowe oceniano w 7 badaniach jednoramiennych u pacjentów przyjmujących terapię preparatem Rixubis i BeneFIX. Krwawienia pourazowe raportowano wyłącznie w jednym badaniu oceniającym produkt BeneFIX (Kavakli 2016), w którym zdarzenie to stwierdzono u 52% pacjentów. W populacji dzieci krwawienia pourazowe stanowiły 89% oraz 71–84% wszystkich krwawień, odpowiednio u chorych otrzymujących Rixubis oraz BeneFIX. W badaniu na populacji mieszanej otrzymującej BeneFIX krwawienia pourazowe stanowiły 32–73% ogółu krwawień (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Krwawienia pourazowe występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX**

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Ryzyko krwawień n(%)	Liczba epizodów krwawienia k/K (%)
<b>Rixubis</b>							
<b>PEDIATRIC</b> [12, 14]	ciężka/ umiarkowana <sup>i</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>d</sup>	40-80 BIW	pourazowe	bd	23/26 (88,5)
<b>BeneFIX</b>							
<b>Korth- Bradley 2016</b> [26]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>a</sup>	15 (dorośli i dzieci)	24,4 [6,1-31,6] <sup>fh</sup>	44 [0,5-150,2] <sup>el</sup> QW/BIW/TIW <sup>m</sup>	pourazowe	bd	17/30 (56,7)
<b>Kavakli2016</b> [23-25]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>a</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>h</sup> (50±2) <sup>dk</sup>	100 QW	pourazowe	13 (52,0)	bd
<b>Monahan 2010</b> [15]	ciężka	22 (dzieci)	6,6 (2,3) <sup>d</sup>	42-105 QW <sup>a</sup> 100 QW/BIW <sup>b</sup> 33-87 BIW <sup>c</sup>	pourazowe	bd	37/44 (84,1)
<b>Lambert 2007</b> [16]	ciężka/ umiarkowana <sup>a</sup>	17 (dorośli i dzieci)	25,6 [9,3-40] <sup>fh</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>e</sup>	pourazowe	bd	19/26 (73,1)
<b>Shapiro 2005</b> [17]	ciężka/ umiarkowana	32 (dzieci)	13,4 (8,2) <sup>d</sup> 17,6 (7,4) <sup>d</sup>	72,5 (37,1) <sup>d</sup> BIW <sup>g</sup> 75,9 (17,9) <sup>d</sup> QW	pourazowe	bd	175/246 (71,1)
<b>Roth 2001</b> [18]	ciężka/ umiarkowana	19 (dorośli i dzieci)	24	40,3 [13-78] <sup>e</sup> BIW/TIW	pourazowe	bd	64/203 (31,5)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*); TIW – trzy razy w tygodniu (*trweekly*); k – liczba epizodów krwawień danego rodzaju; K – liczba wszystkich epizodów krwawień;

a) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;

b) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;

c) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;

d) średnia (SD);

e) mediana [zakres];

f) średnia [zakres];

g) ≥2 razy w tygodniu (n=24 pacjentów);

h) tygodnie;

i) aktywność FIX 1-2% normy;

j) aktywność FIX ≤2% normy;

k) dni ekspozycji na lek na pacjenta;

l) dawka dla 21 pacjentów;

m) 12 pacjentów otrzymywało lek dwa razy w tygodniu.

ABR dla krwawień występujących po urazach raportowano w 4 badaniach klinicznych, z których dwa oceniały preparat Rixubis i dwa BeneFIX. Średnia ABR dla krwawień pourazowych wynosiła 1,7 w przypadku preparatu Rixubis i 0,9-1,2 BeneFIX. Częstość występowania krwawień pourazowych u osób przyjmujących Rixubis była porównywalna w podgrupie dzieci oraz dorosłych pacjentów (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Roczna częstość krwawień pourazowych w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX**

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Roczna częstość występowania krwawień	
						mediana [zakres]	średnia (SD)
<b>Rixubis</b>							
<b>PIVOTAL</b> [8–11]	ciężka/ umiarkowana <sup>g</sup>	56 (dorośli)	6,19 (0,65) <sup>b</sup>	50 BIW <sup>a</sup>	pourazowe	0,0 [0,0-10,7]	1,70 (2,80)
<b>PEDIATRIC</b> [12, 13]	ciężka/ umiarkowana <sup>g</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>b</sup>	40-80 BIW	pourazowe	1,9 [0,0-4,0] <sup>e</sup>	1,7 (2,05) <sup>f</sup>
<b>BeneFIX</b>							
<b>Kavakli</b> <b>(2016)</b> [23–25]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>h</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>i</sup> (50±2) <sup>bd</sup>	100 QW	pourazowe	1,0 [0,0-6,9]	1,0 (1,6)
<b>Valentino</b> <b>2014</b> [19–22]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>h</sup>	44 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW	pourazowe	bd	1,2 (2,4)
				100 QW		bd	0,9 (3,0)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*);

a) zakres dawki 40-60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności;

b) średnia (SD);

c) średnia [zakres];

d) dni ekspozycji na lek na pacjenta;

e) mediana [zakres międzykwartylowy IQR];

f) dane z publikacji dodatkowej, analizującej 12 pts z badania PEDIATRIC;

g) aktywność FIX 1-2% normy;

h) aktywność FIX ≤2% normy;

i) tygodnie.

#### 4.1.1.4. Krwawienia dostawowe

Częstość występowania krwawień dostawowych ogółem oceniano w 3 badaniach, z których jedno dotyczyło preparatu Rixubis w populacji dzieci, zaś pozostałe dwa – preparatu BeneFIX u dzieci i w populacji mieszanej. Odsetek pacjentów z krwawieniami do stawów raportowano wyłącznie dla produktu BeneFIX i mieścił się on w przedziale 32–48%. Krwawienia dostawowe stanowiły 27% ogółu epizodów krwawienia u dzieci leczonych zarówno preparatami Rixubis, jak i BeneFIX. (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Krwawienia dostawowe występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX**

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Ryzyko krwawień n(%)	Liczba epizodów krwawienia k/K (%)
<b>Rixubis</b>							
<b>PEDIATRIC</b> [12, 14]	ciężka/ umiarkowana <sup>e</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>d</sup>	40-80 BIW	dostawowe	bd	7/26 (26,9)
<b>BeneFIX</b>							
<b>Kavakli</b> <b>(2016)</b> [23–25]	ciężka/umiarko- wanie ciężka <sup>f</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>g</sup> (50±2) <sup>dh</sup>	100 QW	dostawowe	12 (48,0)	bd
<b>Monahan</b> <b>2010</b> [15]	ciężka	22 (dzieci)	6,6 (2,3) <sup>d</sup>	42-105 QW <sup>a</sup> 100 QW/BIW <sup>b</sup> 33-87 BIW <sup>c</sup>	dostawowe	7 (31,8)	12/44 (27,3)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); TIW – trzy razy w tygodniu (*triweekly*); k – liczba epizodów krwawień danego rodzaju; K – liczba wszystkich epizodów krwawień;

a) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;

b) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;

c) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;

d) średnia (SD);

e) aktywność FIX 1-2% normy;

f) aktywność FIX ≤2% normy;

g) tygodnie;

h) dni ekspozycji na lek na pacjenta.

ABR dla krwawień dostawowych raportowano w 5 badaniach, w tym dwóch oceniających preparat Rixubis, a trzech – BeneFIX. Średnia ABR dla preparatów Rixubis i BeneFIX wynosiła, odpowiednio 0,3–2,9 oraz 1,0–3,6. W populacji dzieci średnia ABR przyjmowała wartości 0,3 oraz 1,0 odpowiednio dla preparatów Rixubis i BeneFIX, a zatem była niższa niż w pozostałych grupach (dorośli lub mieszana), w których wynosiła odpowiednio 2,9 i 1,9–3,6 (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Roczna częstość krwawień dostawowych w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Roczna częstość występowania krwawień	
						mediana [zakres]	średnia (SD)
<b>Rixubis</b>							
<b>PIVOTAL</b> [8–11]	ciężka/ umiarkowana <sup>l</sup>	56 (dorośli)	6,19 (0,65) <sup>e</sup>	50 BIW <sup>a</sup>	dostawowe	0,0 [0,0-21,5]	2,85 (4,25)
<b>PEDIATRIC</b> [12, 13]	ciężka/ umiarkowana <sup>l</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>e</sup>	40-80 BIW	dostawowe	0,0 [0,0- 1,6] <sup>h</sup>	0,3 (0,78) <sup>i</sup>
<b>BeneFIX</b>							
<b>Kavakli (2016)</b> [23–25]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>k</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>l</sup> (50±2) <sup>eg</sup>	100 QW	dostawowe	0,0 [0,0-9,8]	2,1 [3,2]
<b>Valentino 2014</b> [19–22]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>k</sup>	44 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW	dostawowe	bd	1,9 (4,5)
				100 QW		bd	3,6 (8,3)
<b>Monahan 2010</b> [15]	ciężka	22 (dzieci)	6,6 (2,3) <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	dostawowe	bd	1,0 (bd)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*);

a) zakres dawki 40–60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności;

b) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;

c) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;

d) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;

e) średnia (SD);

f) średnia [zakres];

g) dni ekspozycji na lek na pacjenta;

h) mediana [zakres międzykwartyłowy IQR];

i) dane z publikacji dodatkowej, analizującej 12 pts z badania PEDIATRIC;

j) aktywność FIX 1-2% normy;

k) aktywność FIX ≤2% normy;

l) tygodnie.

#### 4.1.1.5. Krwawienia pozastawowe

Dane dotyczące krwawień pozastawowych raportowane były w 3 badaniach. W 2 badaniach oceniano liczbę krwawień pozastawowych ogółem u dzieci, z których jedno odnosiło się do preparatu Rixubis, a drugie do produktu BeneFIX. W obu pracach krwawienia pozastawowe stanowiły 73% wszystkich epizodów krwawiennych (Tabela 15). Dodatkowo w jednym badaniu, w którym stosowano preparat BeneFIX, raportowano odsetek pacjentów z krwawieniami do tkanek miękkich i mięśni oraz krwawieniami określonymi jako inne (inne niż dostawowe oraz do tkanek miękkich i mięśni). Ryzyko wystąpienia tych krwawień w populacji mieszanej wyniosło odpowiednio 16% i 32% (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Krwawienia pozastawowe występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Ryzyko krwawień n(%)	Liczba epizodów krwawienia k/K (%)
<b>Rixubis</b>							
<b>PEDIATRIC</b> [12, 14]	ciężka/ umiarkowana <sup>e</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>d</sup>	40-80 BIW	pozastawowe	bd	19/26 (73,1)

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Ryzyko krwawień n(%)	Liczba epizodów krwawienia k/K (%)
<b>BeneFIX</b>							
<b>Kavakli (2016)</b> [23–25]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>f</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>g</sup> (50±2) <sup>dh</sup>	100 QW	do tkanek miękkich i mięśni	4 (16,0)	bd
					inne <sup>i</sup>	8 (32)	bd
<b>Monahan 2010</b> [15]	ciężka	22 (dzieci)	6,6 (2,3) <sup>d</sup>	42-105 QW <sup>a</sup> 100 QW/BIW <sup>b</sup> 33-87 BIW <sup>c</sup>	pozastawowe	bd	32/44 (72,7)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – razy w tygodniu (*once a week*); k – liczba epizodów krwawień danego rodzaju; K – liczba wszystkich epizodów krwawień;

a) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;

b) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;

c) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;

d) średnia (SD);

e) aktywność FIX 1-2% normy;

f) aktywność FIX ≤2% normy;

g) tygodnie;

h) dni ekspozycji na lek na pacjenta;

i) inne niż dostawowe oraz do tkanek miękkich i mięśni.

Średnią ABR dla krwawień pozastawowych raportowano w 3 badaniach, z których 2 oceniały preparat Rixubis i 1 produkt – BeneFIX. Dla preparatu Rixubis średnia ABR krwawień pozastawowych w populacji dzieci wyniosła 1,7, natomiast w populacji dorosłych 1,4. Z kolei w badaniu oceniającym preparat BeneFIX średnia ABR krwawień do tkanek miękkich i mięśni oraz krwawienia określonych jako inne (inne niż dostawowe oraz do tkanek miękkich i mięśni) w populacji mieszanej wynosiła odpowiednio 0,5 i 1,0 (Tabela 16).

Tabela 16.

Roczna częstość krwawień pozastawowych w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Roczna częstość występowania krwawień	
						mediana [zakres]	średnia (SD)
<b>Rixubis</b>							
<b>PIVOTAL</b> [8–10]	ciężka/ umiarkowana <sup>g</sup>	56 (dorośli)	6,19 (0,65) <sup>b</sup>	50 BIW <sup>a</sup>	pozastawowe	0,0 [0,0-10,7]	1,4 (2,87)
<b>PEDIATRIC</b> [12, 13]	ciężka/ umiarkowana <sup>g</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>b</sup>	40-80 BIW	pozastawowe	1,9 [0,0-3,6] <sup>e</sup>	1,7 (2,35) <sup>f</sup>
<b>BeneFIX</b>							
<b>Kavakli (2016)</b> [23–25]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>h</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>i</sup> (50±2) <sup>bd</sup>	100 QW	do tkanek miękkich i mięśni	0,0 [0,0-7,2]	0,5 (1,5)
					inne <sup>i</sup>	0,0 [0,0-9,6]	1,0 (2,3)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – razy w tygodniu (*once a week*);

a) zakres dawki 40-60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności;

b) średnia (SD);

c) średnia [zakres];

d) dni ekspozycji na lek na pacjenta;

e) mediana [zakres międzykwartyłowy IQR];

f) dane z publikacji dodatkowej, analizującej 12 pts z badania PEDIATRIC;

g) aktywność FIX 1-2% normy;

h) aktywność FIX ≤2% normy;

- i) tygodnie;  
j) inne niż dostawowe oraz do tkanek miękkich i mięśni.

#### 4.1.1.6. Krwawienia o nieznannej etiologii

Wystąpienie epizodów krwawienia o nieznannej etiologii raportowano w jednym badaniu oceniającym preparat Rixubis u dzieci oraz w dwóch pracach dotyczących preparatu BeneFIX, z których jedno przeprowadzono u dzieci (Shapiro 2005), a drugie w populacji mieszanej pod względem wieku (Lambert 2007). Krwawienia o nieznannej etiologii u dzieci leczonych preparatami Rixubis oraz BeneFIX stanowiły odpowiednio 3,8% oraz 6,1% wszystkich epizodów krwawień. W populacji mieszanej otrzymującej BeneFIX krwawienia o nieznannej etiologii dotyczyły 3,8% wszystkich zdarzeń (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Krwawienia o nieznannej etiologii występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Ryzyko krwawień n(%)	Liczba epizodów krwawienia k/K (%)
<b>Rixubis</b>							
<b>PEDIATRIC</b> [12, 14]	ciężka/ umiarkowana <sup>f</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>a</sup>	40-80 BIW	krwawienia o nieznannej etiologii	bd	1/26 (3,8)
<b>BeneFIX</b>							
<b>Lambert 2007</b> [16]	ciężka/ umiarkowana <sup>g</sup>	17 (dorośli i dzieci)	25,6 [9,3-40,0] <sup>ce</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>b</sup>	krwawienia o nieznannej etiologii	bd	1/26 (3,8)
<b>Shapiro 2005</b> [17]	ciężka/ umiarkowana	32 (dzieci)	13,4 (8,2) <sup>a</sup> 17,6 (7,4) <sup>a</sup>	72,5 (37,1) <sup>a</sup> BIW <sup>d</sup> 75,9 (17,9) <sup>a</sup> QW	krwawienia o nieznannej etiologii	bd	15/246 (6,1)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – razy w tygodniu (*once a week*); k – liczba epizodów krwawień danego rodzaju; K – liczba wszystkich epizodów krwawień;

a) średnia (SD);

b) mediana [zakres];

c) średnia [zakres];

d)  $\geq 2$  razy w tygodniu (n=24 pacjentów);

e) tygodnie;

f) aktywność FIX 1-2% normy;

g) aktywność FIX  $\leq 2\%$  normy.

ABR dla krwawień o nieznannej etiologii raportowano w 2 badaniach oceniających preparat Rixubis. W populacji dzieci średni ABR wyniósł 0, natomiast w populacji dorosłych 0,84. (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Roczna częstość krwawień o nieznannej etiologii w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Roczna częstość występowania krwawień	
						mediana [zakres]	średnia (SD)
<b>Rixubis</b>							
<b>PIVOTAL</b> [8-11]	ciężka/ umiarkowana <sup>c</sup>	56 (dorośli)	6,19 (0,65) <sup>b</sup>	50 BIW <sup>a</sup>	krwawienia o nieznannej etiologii	0,0 [0,0-12,7]	0,84 (2,64)

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Rodzaj krwawienia	Roczna częstość występowania krwawień	
						mediana [zakres]	średnia (SD)
<b>PEDIATRIC</b> [12, 13]	ciężka/ umiarkowana <sup>c</sup>	12 (dzieci)	≥3	40-80 BIW	krwawienia o nieznanej etiologii	0,0 [0,0-0,0]	0,0 (0,0)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*);

a) zakres dawki 40-60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności;

b) średnia (SD);

c) aktywność FIX 1-2% normy.

#### 4.1.2. Ocena skuteczności hemostatycznej

Ocenę hemostatyczną terapii profilaktycznej analizowano na podstawie wyników 3 badań jednoramiennych, dotyczących stosowania preparatu BeneFIX. Ocena hemostatyczna w pracach dotyczących preparatu Rixubis odnosiła się jedynie do doraźnej kontroli krwawień, dlatego nie została uwzględniona w niniejszej analizie. Kryteria oceny odpowiedzi były zróżnicowane pomiędzy badaniami. W populacji dzieci stosujących BeneFIX doskonałą skuteczność hemostatyczną profilaktyki stwierdzono podczas 91,3% wizyt lekarskich. (Tabela 19).

Dane dla populacji mieszanej pod względem wieku, stosującej BeneFIX, wskazują, iż w przypadku 93% wizyt lekarskich skuteczność hemostatyczną interwencji oceniono jako doskonałą lub skuteczną. Ogólną odpowiedź na profilaktykę ocenianą jako bardzo użyteczną odnotowano dla 81% wizyt oraz jako użyteczną dla 18% wizyt. (Tabela 19).



**Tabela 19.**  
Ocena skuteczności hemostatycznej przez badacza i/lub chorego

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Oceniana kategoria	N	Ocena skuteczności hemostatycznej		
						Ocena	Definicja	n(%)
<b>BeneFIX</b>								
Lambert 2007 [16]	ciężka/ umiarkowana <sup>g</sup>	25,6 [9,3-40,0] <sup>ef</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>c</sup>	Wizyty lekarskie	67 (dzieci i dorośli)	Bardzo użyteczna ( <i>very useful</i> )	Ogólna odpowiedź kliniczna na terapię z uwzględnieniem działań niepożądanych i/lub istotnych wyników laboratoryjnych – ocena badacza prowadzona co 3 miesiące	54 (81)
						Użyteczna ( <i>useful</i> )		12 (18)
						Niezbędnie użyteczna ( <i>slightly useful</i> )		1 (1)
						Nieuzyteczna ( <i>useless</i> )		0 (0)
						Niekorzystna ( <i>unfavorable</i> )		0 (0)
Shapiro 2005 [17]	ciężka/ umiarkowana	13,4 (8,2)	72,5 (37,1) BIW <sup>d</sup>	Wizyty lekarskie <sup>a</sup>	172 (dzieci)	Doskonała ( <i>excellent</i> )	Całkowicie zapobiega krwawieniom spontanicznym mięśniowo-szkieletowym, brak konieczności zmiany schematu dawkowania – ocena badacza prowadzona co 3 miesiące	157 (91,3)
						Skuteczna ( <i>effective</i> )	Odpowiednio zapobiega krwawieniom spontanicznym mięśniowo-szkieletowym, częstość występowania krwawień mniejsza niż przewidywana – ocena badacza prowadzona co 3 miesiące	11 (6,4)
						Nieodpowiednia ( <i>inadequate</i> )	Nieodpowiednio zapobiega krwawieniom, wymagana zmiana schematu dawkowania – ocena badacza prowadzona co 3 miesiące	3 (1,7)
Roth 2001 [18]	ciężka/ umiarkowana	24	40,3 [13-78] <sup>c</sup> BIW/TIW	Wizyty lekarskie <sup>b</sup>	bd (dzieci i dorośli)	Doskonała/ skuteczna ( <i>excellent/effective</i> )	Brak spontanicznych krwawień, w tym mięśniowo-szkieletowych, brak konieczności zmiany schematu dawkowania - ocena badacza prowadzona raz na 3 miesiące	bd (93,0)

OI – okres interwencji prezentowany jako średnia (SD), jeżeli nie zaznaczono inaczej; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); TIW – trzy razy w tygodniu (*triweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*);

a) liczba wszystkich odpowiedzi występujących u 32 pacjentów leczonych w ramach profilaktyki rutynowej;

b) liczba odpowiedzi występujących u pacjentów leczonych w ramach profilaktyki wtórnej;

c) mediana [zakres];

d)  $\geq 2$  razy w tygodniu (n=24 pacjentów);

e) średnia [zakres];

f) tygodnie;

g) aktywność FIX  $\leq 2\%$  normy.

### 4.1.3. Ryzyko wystąpienia inhibitora FIX

Częstość występowania inhibitora oceniano w 7 badaniach, z których dwa dotyczyły profilaktyki z wykorzystaniem preparatu Rixubis, a pięć – BeneFIX. Inhibitora FIX nie zdiagnozowano u żadnego z 79 chorych leczonych preparatem Rixubis. Obecność inhibitora stwierdzono natomiast u jednego spośród 25 pacjentów pediatrycznych otrzymujących profilaktykę z wykorzystaniem BeneFIX. Biorąc pod uwagę liczebność wszystkich badań dla BeneFIX analizujących przypadki inhibitora, ryzyko rozwoju zdarzenia dla tej terapii oszacowano na 0,8% (Tabela 20).

Tabela 20.  
Częstość wystąpienia inhibitora FIX w trakcie terapii profilaktycznej

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Wystąpienie inhibitora FIX n(%)
<b>Rixubis</b>					
PEDIATRIC [12, 13]	ciężka/ umiarkowana <sup>i</sup>	23 (dzieci)	7,70 (1,09) <sup>f</sup>	40-80 BIW	0 (0,0)
PIVOTAL [8–11]	ciężka/ umiarkowana <sup>i</sup>	56 (dorośli)	6,19 (0,65) <sup>f</sup>	50 BIW <sup>a</sup>	0 (0,0)
<b>BeneFIX</b>					
Korth-Bradley 2016 [26]	ciężka/umiarkowanie ciężka <sup>i</sup>	15 (dorośli i dzieci)	24,4 [6, 1-31,6] <sup>gk</sup>	44 [0,5-150,2] <sup>el</sup> QW/BIW/TIW <sup>m</sup>	0 (0,0)
Kavakli 2016 [23–25]	ciężka/umiarkowanie ciężka <sup>i</sup>	25 (dorośli i dzieci)	52 <sup>k</sup> (50±2) <sup>fn</sup>	100 QW	0 (0,0)
Valentino 2014 [19–22]	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>i</sup>	44 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW 100 QW	0 (0,0) 0 (0,0)
Monahan 2010 [15]	ciężka	25 (dzieci)	6,6 (2,3) <sup>f</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	1 (4,3)
Lambert 2007 [16]	ciężka/ umiarkowana <sup>i</sup>	17 (dorośli i dzieci)	25,6 [9,3-40,0] <sup>g</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>e</sup>	0 (0,0)

OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); QW – raz w tygodniu (*once a week*);

a) zakres dawki 40–60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności;

b) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;

c) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;

d) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;

e) mediana [zakres];

f) średnia (SD);

g) średnia [zakres];

h) dni ekspozycji na lek na pacjenta;

i) aktywność FIX 1-2% normy;

j) aktywność FIX ≤2% normy;

k) tygodnie;

l) dawka dla 21 pacjentów;

m) 12 pacjentów otrzymywało lek 2 razy w tygodniu.

### 4.1.4. Jakość życia

Jakość życia w trakcie profilaktyki raportowano w dwóch badaniach prospektywnych, z których jedno oceniało profilaktykę krwawień z wykorzystaniem preparatu Rixubis, zaś w drugim stosowano BeneFIX. Do oceny omawianego punktu końcowego zastosowano skale SF-36, EQ-5D oraz skale

związane z natężeniem bólu VAS i *Acute Pain After Hemarthrosis*. W badaniu PIVOTAL raportowano zmianę oceny jakości życia na skutek leczenia w stosunku do oceny przed rozpoczęciem terapii, natomiast w badaniu Valentino 2014 dostępne były wyniki jedynie po zakończeniu okresu leczenia. Profilaktyka z wykorzystaniem preparatu Rixubis wiązała się z istotną statystycznie poprawą w zakresie domen związanych z ograniczeniem roli w funkcjonowaniu fizycznym (RP), bólem fizycznym (BP) oraz całościową oceną funkcjonowania w wymiarze fizycznym (PCS) kwestionariusza SF-36. Ponadto istotną poprawę odnotowano również w przypadku domeny VAS kwestionariusza EQ-5D, dotyczącej dolegliwości bólowych. Wartości pozostałych wskaźników jakości życia nie uległy istotnym zmianom (Tabela 21).

W badaniu Valentino 2014 nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematami dawkowania leku BeneFIX (50 U/kg vs. 100 QW) w odniesieniu do poszczególnych domen jakości życia ocenianej z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 oraz natężeniem bólu po 24 i 48 godzinach. Dostępne dane nie pozwoliły na ocenę wpływu stosowania preparatu BeneFIX na zmianę jakości życia oraz nasilenia dolegliwości bólowych w stosunku do okresu przed rozpoczęciem stosowania leku (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Jakość życia w trakcie profilaktyki preparatami rFIX

Rodzaj skali	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Domeny	Przed profilaktyką	W trakcie profilaktyki	Zmiana	wartość p
<b>Rixubis (PIVOTAL [8–11])</b>								
<b>SF-36</b>	53 <sup>c</sup> (dorośli)	6,19 (0,65)	50 BIW <sup>a</sup>	PCS	39,00	41,35	2,60 [0,45; 4,75] <sup>b</sup>	<b>0,019</b>
				MCS	47,70	49,67	2,01 [-1,10; 5,12] <sup>b</sup>	0,201
				PF	40,08	40,75	0,68 [-1,39; 2,74] <sup>b</sup>	0,514
				RP	40,36	43,82	3,47 [0,67; 6,26] <sup>b</sup>	<b>0,016</b>
				BP	42,26	45,72	3,45 [0,71; 6,19] <sup>b</sup>	<b>0,015</b>
				GH	37,78	39,98	2,20 [-0,06; 4,47] <sup>b</sup>	0,056
				VT	50,21	52,75	2,46 [-0,53; 5,45] <sup>b</sup>	0,105
				SF	41,82	44,60	2,78 [-0,19; 5,75] <sup>b</sup>	0,066
				RE	44,44	44,80	0,37 [-2,87; 3,60] <sup>b</sup>	0,821
				MH	45,65	47,95	2,44 [-0,71; 5,58] <sup>b</sup>	0,126
<b>EQ-5D</b>	56 (dorośli)	6,19 (0,65)	50 BIW <sup>a</sup>	Ogółem	0,75 (0,16)	0,75 (0,16)	0,01 (0,18)	0,779
				VAS	58,75 (24,89)	68,22 (22,78)	9,98 (25,41)	<b>0,006</b>
<b>VAS</b>	55 (dorośli)	6,19 (0,65)	50 BIW <sup>a</sup>	Ogółem	32,67 (26,62)	33,09 (25,90)	0,35 (21,77)	0,906
<b>BeneFIX (Valentino 2014 [19–22])</b>								
<b>SF-36 (PF)</b>	34 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW	PF	bd	63 (28)	bd	bd
	35 (dorośli)		100 QW		bd	66 (25)	bd	bd

Rodzaj skali	N	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Domeny	Przed profilaktyką	W trakcie profilaktyki	Zmiana	wartość p
	i dzieci)							
SF-36 (RP)	34 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW	RP	bd	63 (28)	bd	bd
	35 (dorośli i dzieci)		100 QW		bd	66 (25)	bd	bd
SF-36 (RE)	34 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW	RE	bd	84 (29)	bd	bd
	35 (dorośli i dzieci)		100 QW		bd	82 (34)	bd	bd
SF-36 (VT)	34 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW	VT	bd	67 (14)	bd	bd
	35 (dorośli i dzieci)		100 QW		bd	63 (15)	bd	bd
SF-36 (BP)	34 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW	BP	bd	66 (22)	bd	bd
	35 (dorośli i dzieci)		100 QW		bd	65 (21)	bd	bd
APAH	44 (dorośli i dzieci)	8	50 BIW	24h	bd	3,1 (2,2)	bd	bd
			100 QW		bd	2,8 (2,0)	bd	bd
		8	50 BIW	48h	bd	2,7 (1,5)	bd	bd
			100 QW		bd	1,8 (1,2)	bd	bd

Dane zaprezentowano jako średnia (SD); OI – Okres interwencji; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); PCS – Podskala sumaryczna ujmująca całościowo funkcjonowanie w wymiarze fizycznym; MCS – Podskala sumaryczna ujmująca całościowo funkcjonowanie w wymiarze psychicznym; PF – funkcjonowanie fizyczne; RP – ograniczenie roli w funkcjonowaniu fizycznym; BP – ból fizyczny; GH – zdrowie ogólne; VT – witalność; SF – funkcjonowanie społeczne; RE – ograniczenia wynikające ze stanu emocjonalnego; MH – zdrowie psychiczne; NS – nieistotne statystycznie; a) zakres dawki 40-60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności; b) średnia [95% CI]; c) dla domen PCS, MCS, VT i MH analizowano 52 pacjentów.

## 4.2. Analiza właściwości farmakokinetycznych

### 4.2.1. Odzysk *in vivo* FIX

Poziom odzysku *in vivo* preparatów FIX w osoczu po infuzji analizowano w 21 badaniach, z których 3 dotyczyły preparatu Rixubis, natomiast 17 prac ukierunkowano na ocenę preparatu BeneFIX. Z kolei w jednym badaniu RCT o schemacie skrzyżowanym porównywano preparat Rixubis względem BeneFIX (PIVOTAL).

W randomizowanym, skrzyżowanym badaniu PIVOTAL odzysk preparatu Rixubis był numerycznie wyższy w porównaniu z preparatem BeneFIX, przy czym nie przedstawiono wyników analizy

statystycznej dla tego porównania. Przeciętny odzysk *in vivo* poszczególnych preparatów wahał się w zakresach 0,67–1,06 U/dl oraz 0,58–1,21 U/dl, odpowiednio po podaniu 1 U/kg leków Rixubis oraz BeneFIX. (Tabela 22).

Tabela 22.  
Odzysk aktywności dla koncentratów FIX u chorych z hemofilią B

Badanie [Ref.]	Dawka (U/kg) średnia (SD) <sup>a</sup>	Stopień nasilenia hemofilii	N	Odzysk (średnia ± SD) <sup>a</sup> [U/dl za U/kg]		
				Rixubis	BeneFIX	Wartość p dla porównania między ramionami
PIVOTAL [8, 12]	75 (5)	umiarkowana/ ciężka	25	0,87 (0,22)	0,76 (0,20)	bd
PEDIATRIC [12–14]	75 (5)	ciężka/ umiarkowanie ciężka	22	0,67 (0,16)	x	ND
SURGICAL [27]	bd	ciężka/ umiarkowanie ciężka	7	1,06 (0,35)	x	ND
Korth-Bradley 2016 [26]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>d</sup>	23	x	0,818 (0,167)	ND
Morfini 2016 [41]	47,7 (4,13)	umiarkowana / ciężka	17	x	1,21 (0,31) <sup>f</sup>	ND
Kavakli 2016 [23–25]	50/100	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>d</sup>	24	x	0,8 (0,2)	ND
Valentino 2014 [19–22]	50	ciężka/ umiarkowanie ciężka	41	x	0,93 (0,31)	ND
	100		43	x	0,91 (0,35)	ND
Powell 2013 [36]	50	ciężka	22	x	0,95 [0,81; 1,01] <sup>e</sup>	ND
Martinowitz 2012 [34]	75 (5)	umiarkowana/ umiarkowanie ciężka	32	x	0,97 (0,23)	ND
Santagostino 2012 [35]	50	bd	8	x	0,95 (0,24)	ND
Yang 2012 [38]	bd	łagodna / umiarkowana / ciężka	30	x	0,76 (0,22)	ND
Lissitchkov 2013 [28, 29]	BeneFIX 70,2 [61,5–75,0] <sup>b</sup> pdFIX [65–75] <sup>b</sup>	ciężka	22	x	1,00 (0,30)	ND
Negrier 2011 [43]	[25–100] <sup>b</sup>	umiarkowana/ciężka <sup>d</sup>	6	x	0,68	bd
Monahan 2010 [15]	75	ciężka	20	x	0,58 (0,09)	ND
Chang 2007 [37]	75	ciężka / umiarkowanie ciężka	10	x	1,08 (0,27)	ND
Lambert 2007 [16]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka	24	x	0,68 (0,18)	ND
Shapiro 2005 [17]	64,2 (28,1)	ciężka/ umiarkowanie ciężka	59	x	0,68 (0,27)	ND

Badanie [Ref.]	Dawka (U/kg) średnia (SD) <sup>a</sup>	Stopień nasilenia hemofilii	N	Odzysk (średnia ± SD) <sup>a</sup> [U/dl za U/kg]		
				Rixubis	BeneFIX	Wartość p dla porównania między ramionami
<b>Ewenstein 2002</b> [31, 32]	48,3-50,8 <sup>bc</sup>	umiarkowana/ ciężka/ łagodna	38	x	0,86 (0,31)	ND
<b>Poon 2002</b> [30]	50	łagodna/ umiarkowana/ ciężka	126	x	0,77 (0,19)	ND
<b>Roth 2001</b> [18]	49,95 (3,53)	ciężka / umiarkowana	56	x	0,75 [0,34–1,38] <sup>b</sup>	ND
<b>White 1998</b> [33]	50	bd	11	x	0,80 (0,30)	ND

a) jeżeli nie podano inaczej;

b) średnia [zakres];

c) dawka dla 37 pacjentów, 1 pacjent otrzymał interwencję w dawce 53,3 U/kg;

d) aktywność FIX w osoczu ≤2%;

e) średnia geometryczna [95% CI];

f) wynik z bezkompartamentowego modelu farmakokinetycznego.

#### 4.2.2. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia czynnika krzepnięcia IX od czasu (AUC)

Stopień wchłaniania preparatu, mierzony jako pole powierzchni pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC), oceniano w 13 badaniach. W skrzyżowanym badaniu RCT średnia wartość  $AUC_{0-72}$  mierzona u 25 pacjentów, po podaniu Rixubis była nieznacznie wyższa niż w grupie leczonej preparatem BeneFIX (1067,81 vs. 1007,88 U\*h/dl), przy czym nie przedstawiono wyników analizy statystycznej dla tego porównania. Przeciętna wartość AUC w poszczególnych badaniach wynosiła 808–1068 U\*h/dl oraz 547-1836 U\*h/dl, odpowiednio dla leków Rixubis i BeneFIX (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
**AUC dla koncentratów FIX u chorych z hemofilią B**

Badanie	Dawka (U/kg) Średnia (SD) <sup>a</sup>	Stopień nasilenia hemofilii	N	$AUC_{0-\infty}$ (średnia $\pm$ SD) (U*h/dl) <sup>a</sup>		
				Rixubis	BeneFIX	wartość p
<b>PIVOTAL</b> [8, 12]	75 (5)	umiarkowana/ ciężka	25	1067,81 (238,42) <sup>b</sup>	1007,88 (236,64) <sup>b</sup>	bd
<b>PEDIATRIC</b> [12–14]	75 (5)	ciężka / umiarkowanie ciężka	23	808,4 (149,14)	x	ND
<b>Korth-Bradley 2016</b> [26]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>e</sup>	23	x	1055 (227)	ND
<b>Morfini 2016</b> [41]	47,7 (4,13)	umiarkowana/ ciężka	17	x	1835,78 (672,12) <sup>f</sup>	ND
<b>Martinowitz 2012</b> [34]	75 (5)	umiarkowanie ciężka/ umiarkowana	32	x	1723 (465)	ND
<b>Santagostino 2012</b> [35]	50	bd	8	x	976,76 (164,82)	ND
<b>Lissitchkov 2013</b> [28, 29]	70,2 [61,5–75,0] <sup>c</sup>	ciężka	22	x	1631 (467)	ND
<b>Negrier 2011</b> [43]	[25-100] <sup>c</sup>	umiarkowana/ ciężka <sup>e</sup>	7	x	715	bd
<b>Monahan 2010</b> [15]	75	ciężka	20	x	574 (107)	ND
<b>Chang 2007</b> [37]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka	10	x	1363 (166)	ND
<b>Lambert 2007</b> [16]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka	24	x	880 (220)	ND
<b>Ewenstein 2002</b> [31, 32]	[50–53] <sup>c</sup>	ciężka	15	x	703 [372; 1400] <sup>d</sup>	ND
<b>White 1998</b> [33]	50	bd	11	x	547,90 (91,60)	ND

a) jeżeli nie podano inaczej;

b)  $AUC_{0-72}$ ;

c) średnia [zakres]

d) mediana [zakres];

e) aktywność FIX w osoczu  $\leq 2\%$ ;

f) wynik z bezkompartamentowego modelu farmakokinetycznego.



### 4.2.3. Stężenie maksymalne ( $C_{max}$ )

Stężenie maksymalne po infuzji FIX oceniano w 10 badaniach, z których w jednym oceniano zarówno Rixubis, jak i BeneFIX, natomiast w pozostałych 9 – jedynie BeneFIX. W skrzyżowanym badaniu RCT średnia wartość  $C_{max}$  dla preparatu Rixubis była numerycznie wyższa niż dla leku BeneFIX (66,22 U/dl vs. 58,24 U/dl), przy czym w pracy tej nie podano wyników porównania statystycznego. Przeciętna wartość  $C_{max}$  dla preparatu BeneFIX wynosiła 38,5–81,7 U/dl.

**Tabela 24.**  
Stężenie maksymalne w osoczu dla koncentratów FIX u chorych z hemofilią B

Badanie	Dawka (U/kg) Średnia (SD) <sup>a</sup>	Stopień nasilenia hemofilii	N	$C_{max}$ (średnia $\pm$ SD) [U/dl] <sup>a</sup>		
				Rixubis	BeneFIX	p value
PIVOTAL [8, 12]	75 (5)	umiarkowana/ ciężka	25	66,22 (15,80)	58,24 (15,83)	bd
Korth-Bradley 2016 [26]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>e</sup>	23	x	61,4 (12,5)	ND
Morfini 2016 [41]	47,7 (4,13)	umiarkowana / ciężka	17	x	63,52 (21,11) <sup>f</sup>	ND
Martinowitz 2012 [34]	75 (5)	umiarkowanie ciężka/ umiarkowana	32	x	72,50 (17,00)	ND
Santagostino 2012 [35]	50	bd	8	x	47,26 (11,90)	ND
Monahan 2010 [15]	75	ciężka	20	x	43,6 (6,8)	ND
Chang 2007 [37]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka	10	x	81,70 (19,70)	ND
Lambert 2007 [16]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka	24	x	51,20 (13,60)	ND
Ewenstein 2002 [31, 32]	50–53 <sup>bc</sup>	ciężka	15	x	42 [20–62] <sup>d</sup>	ND
White 1998 [33]	50	bd	11	x	38,5 (13,7)	ND

a) jeżeli nie podano inaczej;

b) średnia [zakres];

c) jeden pacjent otrzymał interwencję w dawce 53,3 U, natomiast pozostali pacjenci w dawce 50 U;

d) mediana [zakres];

e) aktywność FIX w osoczu  $\leq 2\%$ ;

f) wynik z dwukompartimentowego modelu farmakokinetycznego.

### 4.2.4. Okres półtrwania ( $T_{1/2}$ )

Okres półtrwania aktywności FIX raportowano w 16 badaniach, z których 3 dotyczyły preparatu Rixubis i 13 produktu BeneFIX, z czego jedno badanie RCT porównywało oba preparaty. W skrzyżowanym badaniu RCT wykazano, że Rixubis oraz BeneFIX charakteryzowały się porównywalną średnią wartością  $T_{1/2}$ . Średni  $T_{1/2}$  określony na podstawie odnalezionych badań wynosił 21,50–26,70 godz. oraz 10,90–36,0 godz., odpowiednio dla preparatów Rixubis i BeneFIX (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Okres półtrwania koncentratów FIX u chorych z hemofilią B

Badanie	Dawka (U/kg) Średnia (SD) <sup>a</sup>	Stopień nasilenia hemofilii	N	T <sub>1/2</sub> (średnia ± SD) [h]		
				Rixubis	BeneFIX	wartość p
<b>PIVOTAL</b> [8, 12]	75 (5)	umiarkowana/ ciężka	25	26,70 (9,55)	27,87 (9,22)	bd
<b>PEDIATRIC</b> [12–14]	75 (5)	ciężka/ umiarkowanie ciężka	23	25,31 (3,13)	x	ND
<b>SURGICAL</b> [27]	bd	ciężka/ umiarkowanie ciężka	7	21,50 (4,98)	x	ND
<b>Korth-Bradley 2016</b> [26]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>c</sup>	23	x	23,7 (5,6)	ND
<b>Morfini 2016</b> [41]	47,7 (4,13)	umiarkowana/ ciężka	17	x	29,81 (13,23) <sup>f</sup>	ND
<b>Powell 2013</b> [36]	50	ciężka	22	x	33,8 [29,1– 39,2] <sup>d</sup>	ND
<b>Martinowitz 2012</b> [34]	75 (5)	umiarkowanie ciężka/ umiarkowana	32	x	33,4 (21,2)	ND
<b>Santagostino 2012</b> [35]	50	bd	8	x	17,23 (2,28)	ND
<b>Lissitchkov 2013</b> [28, 29]	70,2 [61,5–75] <sup>e</sup>	ciężka	22	x	36,0 (12,8)	ND
<b>Negrier 2011</b> [43]	[25–100] <sup>b</sup>	umiarkowana/ ciężka <sup>c</sup>	7	x	19,34	ND
<b>Monahan 2010</b> [15]	75	ciężka	20	x	10,9 (2,3)	ND
<b>Chang 2007</b> [37]	75	ciężka/ umiarkowana	10	x	24,40 (6,40)	ND
<b>Lambert 2007</b> [16]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka	24	x	23,40 (5,20)	ND
<b>Ewenstein 2002</b> [31, 32]	[48,3–50,8] <sup>b</sup>	umiarkowana/ ciężka/ łagodna	38	x	16,8 [10,8– 26,1] <sup>b</sup>	ND
<b>Roth 2001</b> [18]	49,95 (3,53)	ciężka/ umiarkowana	56	x	19,30 [11,10– 36,40] <sup>b</sup>	ND
<b>White 1998</b> [33]	50	bd	11	x	18,10 (5,10)	ND

a) jeżeli nie podano inaczej;

b) średnia [zakres];

c) aktywność FIX w osoczu ≤2 %;

d) średnia geometryczna [95% CI];

e) mediana [zakres];

f) wynik z bezkompartamentowego modelu farmakokinetycznego.

#### 4.2.5. Średni czas przebywania w organizmie (MRT)

MRT raportowano w 10 pracach, spośród których w jednym skrzyżowanym badaniu RCT porównywano Rixubis względem Benefix, w kolejnym oceniano Rixubis, zaś w pozostałych ośmiu stosowano BeneFIX. W skrzyżowanym badaniu RCT wykazano, że Rixubis oraz BeneFIX charakteryzowały się porównywalną średnią wartością MRT (32,24 h vs. 30,82 h). Przeciętny MRT określony na podstawie odnalezionych badań wynosił 27,85–30,82 h oraz 24,90–42,12 h, odpowiednio dla preparatów Rixubis i BeneFIX. (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Średni czas przebywania w organizmie dla koncentratów FIX u chorych z hemofilią B**

Badanie	Dawka (U/kg) Średnia (SD) <sup>a</sup>	Stopień nasilenia hemofilii	N	MRT (średnia ± SD) [h] <sup>a</sup>		
				Rixubis	BeneFIX	wartość p
<b>PIVOTAL</b> [8, 12]	75 (5)	umiarkowana/ ciężka	25	30,82 (7,26)	32,24 (7,16)	bd
<b>PEDIATRIC</b> [60, 61, 74]	75 (5)	ciężka/ umiarkowanie ciężka	23	27,85 (3,73)	x	ND
<b>Korth-Bradley 2016</b> [26]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka <sup>d</sup>	23	x	29,1 (6,1)	ND
<b>Morfini 2016</b> [41]	47,7 (4,13)	ciężka/ umiarkowana	17	x	42,12 (15,07) <sup>e</sup>	ND
<b>Powell 2013</b> [36]	50	ciężka	22	x	41,20 [36,00; 47,20] <sup>c</sup>	ND
<b>Santagostino 2012</b> [35]	50	bd	8	x	25,13 (3,72)	ND
<b>Lissitchkov 2013</b> [28, 29]	70,2 [61,50–75] <sup>b</sup>	ciężka	22	x	39,30 (13,90)	ND
<b>Martinowitz 2012</b> [34]	75 (5)	umiarkowanie ciężka/ umiarkowana	32	x	39,70 (18,70)	ND
<b>Chang 2007</b> [37]	75	ciężka/ umiarkowanie ciężka	10	x	30,10 (6,60)	ND
<b>White 1998</b> [33]	50	bd	11	x	24,90 (6,30)	ND

a) jeżeli nie podano inaczej;

b) średnia [zakres];

c) średnia geometryczna [95% CI];

d) aktywność FIX w osoczu ≤2%;

e) wynik z bezkompartmentowego modelu farmakokinetycznego ekstrapolowany do nieskończoności.

### 4.3. Bezpieczeństwo interwencji w leczeniu hemofilii B

#### 4.3.1. Profil bezpieczeństwa preparatu Rixubis

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Rixubis oceniano w dwóch badaniach, spośród których jedno (PIVOTAL) przeprowadzono na populacji w wieku 12–65 lat, natomiast drugie (PEDIATRIC) obejmowało populację pediatryczną w wieku poniżej 12 lat.

Ryzyko występowania działań niepożądanych ogółem w badaniu PIVOTAL wyniosło 51%, z czego 3% uznano za związane z leczeniem. Ciężkie działania niepożądane raportowano u 4 pacjentów pod postacią: niedrożności jelit, złamania kręgosłupa szyjnego, krwiaków pourazowych, drgawek oraz wykrywalnego poziomu HbsAg, przy czym żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem. Nie odnotowano działań niepożądanych występujących w miejscu podania, takich jak pokrzywki czy alergię, ani działań niepożądanych specjalnego zainteresowania, tj. zdarzeń zakrzepowych. Ból kończyn wystąpił u jednego pacjenta w badaniu PIVOTAL.

W badaniu PEDIATRIC żadne z działań niepożądanych nie zostało uznane za związane z leczeniem. Ciężkie działania niepożądane obejmujące: krwawienie podskórne, złamanie kości ramiennej, infekcję cewnika oraz krwawienie do stawów wystąpiły u 3 pacjentów. W populacji dziecięcej nie odnotowano wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowych ani wytworzenia reakcji obronnej przeciw r-Furynie i białkom CHO.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wśród pacjentów z hemofilią B leczonych preparatem Rixubis

Zdarzenia niepożądane	Populacja		Dawka [U/kg]	OI (mies.) średnia (SD)	n/N (%)	Ref.
	Stopień nasilenia hemofilii	Wiek [lata] średnia (SD)				
<b>AEs ogółem</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	37/73 (51)	[8, 9, 11]
<b>AEs związane z leczeniem</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	2/73 (3)	[8, 9, 11]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,5 [46,4-70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	0/23 (0)	[14]
<b>Zaburzenia smaku związane z leczeniem</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	1/73 (1)	[8, 9, 11]
<b>Ból kończyn związane z leczeniem</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	1/73 (1)	[8, 9, 11]
<b>Ciężkie AEs</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	4/73 (6) <sup>c</sup>	[8, 9, 11]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,5 [46,4-70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	3/23 (13)	[14]
<b>Krwawienie podskórne – Ciężkie AEs</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,51 [46,4-70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	1/23 (4)	[14]
<b>Krwawienie do stawów – Ciężkie AEs</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,51 [46,4-70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	1/23 (4)	[14]
<b>Infekcja cewnika – Ciężkie AEs</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,51 [46,4-70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	1/23 (4)	[14]
<b>Niedrożność jelit – Ciężkie AEs</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	1/73 (1)	[8, 9, 11]
<b>Drgawki – Ciężkie AEs</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	1/73 (1)	[8, 9, 11]
<b>HbsAg (+) – Ciężkie AEs</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	1/73 (1)	[8, 9, 11]
<b>Złamanie kości ramiennej – Ciężkie AEs</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,51 [46,4-70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	1/23 (4)	[14]
<b>Złamanie kręgosłupa szyjnego – Ciężkie AEs</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	1/73 (1)	[8, 9, 11]

Zdarzenia niepożądane	Populacja		Dawka [U/kg]	OI (mies.) średnia (SD)	n/N (%)	Ref.
	Stopień nasilenia hemofilii	Wiek [lata] średnia (SD)				
<b>Ciężkie AEs związane z leczeniem</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
<b>Ciężka reakcja alergiczna</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,5 [46,4 – 70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	0/23 (0)	[14]
<b>Reakcja anafilaktyczna</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
<b>Zdarzenia zakrzepowe</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,5 [46,4 – 70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	0/23 (0)	[14]
<b>Zapalenie jamy nosowo-gardłowej</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	6/73 (8)	[8, 9, 11]
<b>Krwiaki pourazowe</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	1/73 (1)	[8, 9, 11]
<b>Przeciwciała anty-FIX</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,5 [46,4 – 70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	0/23 (0)	[14]
<b>Przeciwciała anty-r-Furyna</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,5 [46,4 – 70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	0/23 (0)	[14]
<b>Przeciwciała przeciw białkom CHO</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	6,5 (3,4)	55,5 [46,4 – 70,2] <sup>b</sup> BIW	7,70 (1,09)	0/23 (0)	[14]
<b>Podwyższony poziom TAT</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
<b>Podwyższony poziom D-dimerów</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
<b>Nieprawidłowości w testach immunologicznych</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	12/73 (16)	[8, 9, 11]
<b>Istotne klinicznie zmiany parametrów laboratoryjnych</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]
<b>Zgon</b>	umiarkowana/ ciężka	12-65	50 BIW <sup>a</sup>	6,19 (0,65)	0/73 (0)	[8, 9, 11]

a) zakres dawki 40-60 U/kg z możliwością zwiększenia do 75 U/kg w razie konieczności;

b) mediana [zakres];

c) w tym w zależności od częstości występowania: łagodne 1/73 (1), umiarkowane: 1/73 (1); ciężkie 2/73 (3).

### 4.3.2. Profil bezpieczeństwa preparatu BeneFIX

Profil bezpieczeństwa terapii preparatem BeneFIX oceniano w 7 badaniach, z których dwa przeprowadzono u dzieci, zaś w pozostałych rekrutowano populację mieszaną pod względem wieku. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem mieściło się w przedziale od 17% do 96%, natomiast ryzyko działań niepożądanych związanych z terapią wynosiło od 2 do 16%. Ryzyko wystąpienia ciężkich AEs wynosiło 6–20% i tylko pojedyncze zdarzenia zostały uznane za związane ze stosowaną interwencją. W dwóch badaniach raportowano pojedyncze przypadki przerwania udziału w badaniu z powodu wystąpienia AEs (Tabela 28). W jednym badaniu (Roth 2001) odnotowano wystąpienie zdarzenia zakrzepowego, które doprowadziło do zatoru w nerce. Reakcje alergiczne, wysypki w miejscu podania oraz reakcje w miejscu podania oceniano w sześciu, dwóch i trzech badaniach, z ryzykiem w zakresie 0–8%, 2–4% oraz i 2–9% odpowiednio. Infekcje wystąpiły u 8–13% badanych, odnotowano także jeden przypadek zakażenia cewnika. W badaniu Monahan 2010 odnotowano także trzy przypadki podwyższenia markerów trombogenności TAT i D-dimerów, odpowiednio u 2 i 1 pacjenta. Przypadki zakażeń wirusowych odnotowano u 2 chorych. (Tabela 28) .

**Tabela 28.**  
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wśród pacjentów z hemofilią B, leczonych preparatem BeneFIX

Zdarzenia niepożądane	Populacja		Dawka [j/m/kg]	OI (mies.) Średnia (SD)	n/N (%)	Ref.
	Stopień nasilenia hemofilii	Wiek [lata] średnia (SD)				
AEs ogółem	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	17/23 (74)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	11/63 (17)	[17]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	24/25 (96)	[23-25]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100 QW/bd	14	30/50 (60)	[19, 20, 22, 42]
	ciężka/ umiarkowana	23 [4-56] <sup>e</sup>	35,1 [9,7-170,6] <sup>a</sup>	24	9/56 (16)	[18]
AEs związane z leczeniem	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	1/23 (4)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	3/25 (12)	[23-25]
	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	2/25 (8)	[15]
	ciężka	28,32 [12-61] <sup>a</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>e</sup>	25,6 [9,3-40,0] <sup>af</sup>	3/34 (9)	[16]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	1/50 (2)	[19, 20, 22, 42]

Zdarzenia niepożądane	Populacja		Dawka [j/m/kg]	OI (mies.) Średnia (SD)	n/N (%)	Ref.
	Stopień nasilenia hemofilii	Wiek [lata] średnia (SD)				
Ciężkie AEs	ciężka	28,32 [12–61] <sup>a</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>e</sup>	25,6 [9,3–40,0] <sup>af</sup>	2/34 (6) <sup>h</sup>	[16]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	5/50 (10) <sup>i</sup>	[19, 20, 22, 42]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>oeg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	2/23 (9) <sup>k</sup>	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	5/25 (20) <sup>l</sup>	[23–25]
Ciężkie AEs związane z leczeniem	ciężka/ umiarkowana	23 [4–56] <sup>e</sup>	35,1 [9,7-170,6] <sup>a</sup>	24	0/56 (0)	[18]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>oeg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	0/23 (0)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	1/25 (4)	[23–25]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0–168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	3/63 (5) <sup>j</sup>	[17]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	0/50 (0)	[19, 20, 22, 42]
	ciężka	28,32 [12–61] <sup>a</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>e</sup>	25,6 [9,3–40,0] <sup>af</sup>	0/34 (0)	[16]
Ciężkie AEs – spadek ciśnienia tętniczego krwi związany z leczeniem	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	1/25 (4)	[23–25]
AEs prowadzące do utraty z badania	ciężka/ umiarkowana	23 [4–56] <sup>e</sup>	35,1 [9,7–170,6] <sup>a</sup>	24	1/56 (2)	[18]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>oeg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	0/23 (0)	[26]
	łagodna / umiarkowana/ ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	0/25 (0)	[23–25]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	1/50 (2)	[19, 20, 22, 42]
AEs zagrażające życiu	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0–168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	3/63 (5)	[17]
Zdarzenia zakrzepowe	ciężka/ umiarkowana	23 [4–56] <sup>e</sup>	35,1 [9,7-170,6] <sup>a</sup>	24	1/56 (2)	[18]
	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	0/25 (0)	[15]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>oeg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	0/23 (0)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	0/25 (0)	[23–25]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	0/50 (0)	[19, 20, 22, 42]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0–168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	0/63 (0) <sup>m</sup>	[17]
	ciężka	28,32 [12–61] <sup>a</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>e</sup>	25,6 [9,3–40,0] <sup>af</sup>	0/34 (0)	[16]

Zdarzenia niepożądane	Populacja		Dawka [j/m/kg]	OI (mies.) Średnia (SD)	n/N (%)	Ref.
	Stopień nasilenia hemofilii	Wiek [lata] średnia (SD)				
Reakcja w miejscu podania związana z leczeniem	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	1/50 (2)	[19, 20, 22, 42]
Paradontoza związana z leczeniem	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	1/25 (4)	[23–25]
Złe samopoczucie związane z leczeniem	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	1/25 (4)	[23–25]
Cukrzyca związana z leczeniem	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	1/25 (4)	[23–25]
Hiperlipidemia związana z leczeniem	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	1/25 (4)	[23–25]
Podrażnienie gardła związane z leczeniem	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	1/25 (4)	[23–25]
Ból stawów – związany z leczeniem i hemofilią	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	1/23 (4)	[26]
Ból stawów	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	6/50 (12)	[19, 20, 22, 42]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	8/23 (35) <sup>n</sup>	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	6/25 (24)	[23–25]
Ból nerki	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	3/50 (6)	[19, 20, 22, 42]
Ból pleców	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	3/50 (6)	[19, 20, 22, 42]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	3/25 (12)	[23–25]
Pominięcie dawki leku	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	4/25 (16)	[23–25]
Ból głowy	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	8/50 (16)	[19, 20, 22, 42]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	6/23 (26)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	9/25 (36)	[23–25]
Obrzęk stawu	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	5/25 (20)	[23–25]
Obrzęk miejscowy	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	3/25 (12)	[23–25]
Zapalenie nosogardzieli	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	3/25 (12)	[23–25]
Ból zęba	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	6/25 (24)	[23–25]



Zdarzenia niepożądane	Populacja		Dawka [j/m/kg]	OI (mies.) Średnia (SD)	n/N (%)	Ref.
	Stopień nasilenia hemofilii	Wiek [lata] średnia (SD)				
Niedostateczna dawka leku	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	3/25 (12)	[23–25]
Infekcja górnych dróg oddechowych	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	6/25 (24)	[23–25]
Nieprawidłowa dawka leku	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	3/25 (12)	[23–25]
Nieprawidłowy schemat podawania leku	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	6/25 (24)	[23–25]
Błędne zastosowanie leku	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	3/25 (12)	[23–25]
Brak efektów leczenia	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	0/23 (0)	[26]
Zgony	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	0/23 (0)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	0/25	[23–25]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	0/50 (0)	[19, 20, 22, 42]
Ból brzucha	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	5/23 (22)	[26]
Katar	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	4/23 (17)	[26]
Gorączka	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	3/23 (13)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	5/25 (20)	[23–25]
Nudności	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	3/23 (13)	[26]
Zawroty głowy	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	1/23 (4) <sup>m</sup>	[26]
Reakcja nadwrażliwości na światło	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0–168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	1/63 (2)	[17]
Reakcje alergiczne	ciężka/ umiarkowana	23 [4–56] <sup>e</sup>	35,1 [9,7-170,6] <sup>a</sup>	24	4/56 (7) <sup>o</sup>	[18]
	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	1/25 (4) <sup>m</sup>	[15]
	ciężka	28,32 [12–61] <sup>a</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>e</sup>	25,6 [9,3–40,0] <sup>af</sup>	0/34 (0)	[16]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	1/23 (4)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	0/50 (0)	[19, 20, 22, 42]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0–168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	5/63 (8)	[17]
Ból w miejscu podania	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	1/23 (4) <sup>m</sup>	[26]

Zdarzenia niepożądane	Populacja		Dawka [j/m/kg]	OI (mies.) Średnia (SD)	n/N (%)	Ref.
	Stopień nasilenia hemofilii	Wiek [lata] średnia (SD)				
Reakcje w miejscu podania	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	2/23 (9) <sup>m</sup>	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	1/63 (2)	[17]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	1/50 (2) <sup>m</sup>	[19, 20, 22, 42]
Wysypka	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	1/25 (4) <sup>mo</sup>	[15]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	1/63 (2)	[17]
Pokrzywka	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	3/63 (5)	[17]
Zakażenie cewnika	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	1/25 (4)	[15]
Zakażenia wirusowe	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	0/25 (0)	[15]
	ciężka	28,32 [12-61] <sup>a</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>e</sup>	25,6 [9,3-40,0] <sup>af</sup>	0/34 (0)	[16]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	2/63 (3)	[17]
Serokonwersja	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	1/63 (2) <sup>p</sup>	[17]
Niedrożność CVAD	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	0/25 (0)	[15]
Niedrożność portu naczyniowego	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	1/63 (2)	[17]
Infekcje	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	3/23 (13)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	4/50 (8) <sup>m</sup>	[19, 20, 22, 42]
Zespół grypowy	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	3/50 (6) <sup>m</sup>	[19, 20, 22, 42]
Zapalenie gardła	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	5/25 (20)	[23-25]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	3/50 (6)	[19, 20, 22, 42]
Nasilenie kaszlu	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	3/50 (6)	[19, 20, 22, 42]
Dreszcze	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	1/63 (2)	[17]
Biegunka	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	1/63 (2)	[17]
Duszność	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0-168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	2/63 (3)	[17]

Zdarzenia niepożądane	Populacja		Dawka [j/m/kg]	OI (mies.) Średnia (SD)	n/N (%)	Ref.
	Stopień nasilenia hemofilii	Wiek [lata] średnia (SD)				
<b>Astma</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0–168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	1/67 (2)	[17]
<b>Ból</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	3/23 (13)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	5/50 (10)	[19, 20, 22, 42]
<b>Ból związany z hemofilią</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	6/23 (26) <sup>n</sup>	[26]
<b>Krwimocz</b>	ciężka	28,32 [12–61] <sup>a</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>k</sup>	25,6 [9,3–40,0] <sup>af</sup>	1/34 (3)	[16]
<b>Łagodny krwiak podskórny</b>	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	2/25 (8)	[15]
<b>Obrażenia w wyniku wypadku</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	5/50 (10)	[19, 20, 22, 42]
<b>Aglutynacja czerwonych krwinek</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	4/23 (17)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	0/50 (0)	[19, 20, 22, 42]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0–168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	2/63 (3)	[17]
<b>Podwyższony poziom TAT</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	0/25 (0)	[23–25]
	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	2/25 (8)	[15]
<b>Podwyższony poziom D-dimerów</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	0/25 (0)	[23–25]
	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	1/25 (4)	[15]
	ciężka	2,0 [0,6-4,0] <sup>e</sup>	42-105 QW <sup>b</sup> 100 QW/BIW <sup>c</sup> 33-87 BIW <sup>d</sup>	6,6 (2,3)	0/25 (0)	[15]
<b>Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych</b>	ciężka/ umiarkowanie ciężka	9 [0–168] <sup>e</sup>	73,49 (39,47)	3	3/63 (5) <sup>q</sup>	[17]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,4 [12-59] <sup>a</sup>	44 [0,5-150,2] QW/BIW/TIW <sup>eg</sup>	29,4 [21,3-62,0] <sup>ef</sup>	0/23 (0)	[26]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	31,3 (12,6)	100 QW/bd	78,4 (1,2) <sup>f</sup>	0/25 (0)	[23–25]
	ciężka	28,32 [12–61] <sup>a</sup>	51,7 [13,9-184,2] <sup>k</sup>	25,6 [9,3–40,0] <sup>af</sup>	0/34 (0)	[16]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	0/50 (0)	[19, 20, 22, 42]
	ciężka/ umiarkowanie ciężka	27,7 (13,9)	50 BIW/100QW/bd	14	0/50 (0)	[19, 20, 22, 42]

OI – okres interwencji; QW – raz w tygodniu (*once a week*); ; BIW – dwa razy w tygodniu (*biweekly*); TIW – trzy razy w tygodniu (*triweekly*)

a) średnia [zakres];

b) zakres dawek podawanych w 1 wstrzyknięciu tygodniowo u 9 pacjentów;

c) dawka podawana w 1-2 wstrzyknięciach tygodniowo u 1 pacjenta;

d) zakres dawek podawanych w 2 wstrzyknięciach tygodniowo u 12 pacjentów;

e) mediana [zakres];

f) tygodnie;

- g) dawka dotyczy 21 pacjentów, przy czym 12 pacjentów otrzymywało lek 2 razy w tygodniu;
- h) zapalenie tkanki łącznej i ropne zapalenie stawów;
- i) ból nerki, kamica nerkowa, odma płucna, przypadkowe zranienie, ból pleców, ból jąder, pogorszenie artropatii;
- j) obecność inhibitora FIX, duszności, dreszcze;
- k) zapalenie płuc i choroba stawów;
- l) ból, wirus ospy wietrznej-półpaśca, spadek ciśnienia tętniczego krwi, tłuszczak, kamica nerkowa występująca 2 razy u 1 pacjenta;
- m) potencjalnie uznane za związane z leczeniem;
- n) związany z hemofilią;
- o) łagodna;
- p) wytworzenie przeciwciał przeciw parwowirusowi B19 bez objawów zakażenia;
- q) w tym podwyższone AP 1/67 (2); AST 1/67(2); ALT 1/67 (2).

## 5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Rixubis opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji ds. Żywności i Leków USA (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa preparatu Rixubis. Na stronie MHRA odnaleziono raport dotyczący bezpieczeństwa FIX stanowiący zbiór informacji pochodzących z Programu Żółtych Kart, za pośrednictwem którego możliwe jest zgłoszenie zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z otrzymywaną terapią. Raporty mogą być zgłaszane zarówno przez pracowników Służby Zdrowia, jak i pacjentów. [45] W odnalezionym opracowaniu raportowano liczbę zgłoszonych działań niepożądanych z podziałem na zdarzenia, przy czym podano je łącznie dla preparatów Aphanine, BeneFIX, Beriplex, Replene-VF, Octaplex, Prothromplex oraz CSA factor IX. [45]

W raporcie dotyczącym preparatów FIX, w okresie od 01.07.1963 roku do 16.08.2016 roku zgłoszono wystąpienie 255 zdarzeń niepożądanych (w 92 nadesłanych raportach), spośród których 17 zakończyło się zgonem na skutek zaburzeń ogólnoustrojowych (3), ostrego zawału mięśnia sercowego (1), zatrzymania krążenia (1), zakrzepicy mózgowej (1), niedokrwienia mięśnia sercowego (1), wzrostu INR, czyli międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (2), krwotoku mózgowego (2), krwawienia wewnątrzczaszkowego (2), udaru naczyniowego mózgu (1), zatorowości płucnej (1), zakrzepicy tętniczej (1) oraz zakrzepicy (1). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z terapią FIX były 43 zdarzenia ogólnoustrojowe obejmujące: ogólne złe samopoczucie, gorączkę, ogólne objawy podmiotowe i przedmiotowe, reakcje w miejscu podania, oraz zdarzenia związane z brakiem skuteczności terapii. W tej grupie epizodów raportowano również 3 zgony. Odnotowano także 28 zdarzeń zakwalifikowanych jako schorzenia układu nerwowego (w tym 6 zdarzeń śmiertelnych) obejmujące: krwotok mózgowy, oraz krwawienie śródczaszkowe, udar naczyniowy mózgu, udar niedokrwienno mózgu, śpiączkę, utratę zdolności mowy, hipokinezę, niedowład połowiczny, zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy, drżenie, paraliż twarzy, brak reakcji na bodźce, utratę przytomności, senność. W raporcie odnotowano również 20 reakcji skórnych, w tym: obrzęk twarzy, nadmierne pocenie się, przebarwienie skóry, rumień, wysypkę rumieniową, świąd, wysypkę oraz pokrzywkę. [45] Szczegółowe dane raportowane przez MHRA umieszczono w tabeli (Tabela 29).

Na stronach EMA, FDA oraz URPL nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu BeneFIX lub Rixubis.

**Tabela 29.**  
Zdarzenia niepożądane z raportu dotyczącego czynnika IX na podstawie Żółtych Kart z dnia 15 kwietnia 2016 roku ze strony MHRA

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Zdarzenia niepożądane	
	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia krwi	13	0
Zaburzenia serca	19	3
Zaburzenia ucha	1	0
Zaburzenia żołądka i jelit	14	0
Zaburzenia ogólne	43	3
Zaburzenia układu immunologicznego	17	0
Zakażenia	8	0
Urazy	15	0
Badania diagnostyczne	22	2
Zaburzenia metaboliczne	1	0
Zaburzenia mięśniowe i tkanki łącznej	11	0
Zaburzenia układu nerwowego	28	6
Zaburzenia psychiczne	1	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1	0
Zaburzenia układu oddechowego	20	1
Choroby skóry	20	0
Zaburzenia układu naczyniowego	21	2
<i>Całkowita liczba reakcji</i>	255	17
<i>Całkowita zgłoszeń AEs</i>	92	x

## 5.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w CHPL

W charakterystyce produktów leczniczych rekombinowanych preparatów czynnika IX: Rixubis i BeneFIX, w sekcjach dotyczących specjalnych ostrzeżeń oraz środków ostrożności, opisano występujące powikłania wraz z zaleceniami dotyczącymi dalszego postępowania w przypadku ich stwierdzenia (Tabela 30). [46, 47]

Tabela 30.

Zestawienie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania rekombinowanych preparatów czynnika IX (Rixubis i BeneFIX) na podstawie CHPL

Działanie niepożądane	Uwagi
<b>RIXUBIS, BENEFIX</b>	
<b>Reakcja nadwrażliwości alergicznej</b>	Natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości (wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja)
<b>Wytworzenie inhibitorów</b>	Rozpoczęcie terapii czynnikiem IX pod nadzorem medycznym
<b>Zespół nerczycowy</b>	-
<b>Zdarzenia zakrzepowozatorowe</b>	Należy zbadać, czy korzyści z zastosowania produktu przewyższają ryzyko związane z wystąpieniem kompl. kacji oraz prowadzić nadzór kliniczny (grupy ryzyka: pacjenci z chorobami wątroby, pacjenci po zabiegach chirurgicznych, noworodki)
<b>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>	Zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie terapii FIX u pacjentów z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego
<b>Powikłania związane z cewnikiem</b>	Ryzyko wystąpienia zakażeń miejscowych, bakteriemii, zakrzepicy.
<b>BENEFIX</b>	
<b>Zakrzepica</b>	Możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy u pacjentów w grupie ryzyka. Zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym

## 6. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, zidentyfikowano pięć przeglądów systematycznych dedykowanych ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu skaz krwotocznych:

- Franchini 2012 [48]
- Berntorp 2012 [49]
- Coppola 2012 [50]
- Tataru 2014 [3]
- Oladapo 2015 [51]

Zidentyfikowano 1 przegląd odnoszący się do poprawy jakości życia po zastosowaniu leczenia profilaktycznego rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia, w tym ocenianą interwencją (Rixubis), w porównaniu do terapii na żądanie. Zaobserwowano poprawę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia u dorosłych pacjentów leczonych profilaktycznie, a w przypadku preparatu Rixubis odnotowano m.in.: redukcję bólu, większą zdolność wykonywania ćwiczeń fizycznych bez ograniczeń zdrowotnych oraz poprawę witalności, funkcjonowania społecznego i ogólnego stanu zdrowia. Wnioski z pozostałych odnalezionych opracowań wskazują natomiast, iż zarówno pdFIX jak i rFIX są preparatami o dobrym profilu bezpieczeństwa i charakteryzują się niskim ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych. Odnalezione opracowania wtórne wskazują na brak znamienych różnic pomiędzy koncentratami FIX (rFIX vs. pdFIX) zarówno w odniesieniu do efektywności klinicznej, jak i ryzyka zdarzeń niepożądanych (Tabela 31).



Tabela 31.  
Odnalezione opracowania wtórne

Badanie wtórne	Oceniane interwencje	Metodyka	Liczba badań włączonych do przeglądu (N)	Oceniane punkty końcowe	Wnioski Autorów
Berntorp 2012 [49]	rFIX pdFIX rVIII pdVIII VIIa APCC	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z hemofilią A, hemofilią B i chorobą von Willebranda</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, prospektywne</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> Pubmed, NHSEED, Cochrane Library, EMBASE, i inne (1985-10.2010)</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p>	106 (4 badania dotyczące hemofilii B)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia</li> <li>• Krwawienie do stawów</li> <li>• Liczba wstrzyknięć koncentratu konieczna do uzyskania hemostazy</li> <li>• Zagrożające życiu krwotoki</li> <li>• Krwawienia</li> <li>• Rozwój nietolerancji</li> <li>• Hospitalizacje</li> <li>• Koszty</li> </ul>	Brak wystarczających danych do stwierdzenia różnicy w efektywności klinicznej między pdFIX oraz rFIX.
Coppola 2012 [50]	rFIX (BeneFIX) pdVIII pdFIX rVIII	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z hemofilią A, hemofilią B i chorobą von Willebranda</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> Badania prospektywne</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, SCOPUS (1990-10.2011)</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p>	77 (5579 pacjentów) (15 dotyczących hemofilii B –748 pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs (zakrzepowe)</li> </ul>	Analiza bezpieczeństwa wskazuje na niewielkie ryzyko występowania AEs zakrzepowych. Stosowane preparaty można uznać za wysoce bezpieczne.

<b>Franchini 2012 [48]</b>	<b>rFIX (BeneFIX)</b> pdFIX rVIII pdVIII pdVIII-vWF	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z hemofilią A, hemofilią B i chorobą von Willebranda</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> Badania prospektywne</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, SCOPUS (1990-09.2011)</p>	65 (5467 pacjentów) (11 dotyczących hemofilii B- 578 pacjentów)	• AEs (inne niż zakrzepowe)	Brak istotnej statystycznie różnicy między częstotliwością występowania AEs wśród pacjentów leczonych czynnikami o pochodzeniu osoczymym a czynnikami rekombinowanymi. Stosowane preparaty można uznać za bezpieczne.
<b>Analiza danych:</b> jakościowa					
<b>Tatara 2014 [3]</b>	<b>rFIX (BeneFIX)</b> pdFIX	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z wrodzoną hemofilią B</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, badania pierwotne, wtórne</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE (przez Pubmed), EMBASE, Biomed Central (przez Pubmed), Cochrane Library (Central), rejestr badań klinicznych (ClinicalTrials.gov), Centre of Reviews and Dissemination (ostatnie przeszukanie 6-7.01.2014)</p>	9 (bd)	Profil farmakokinetyczny • $T^{1/2}$ , • Odzysk <i>in vivo</i> , • MRT, • CL, • $AUC_{0-\infty}$ • AEs	Porównanie rFIX z pdFIX nie wykazało różnic pomiędzy preparatami w odniesieniu do $T^{1/2}$ . Poziom odzysku dla pdFIX był wyższy w porównaniu z rFIX. Stosowanie rFIX w dużych dawkach wiąże się z nielicznymi, w większości łagodnymi AEs. Nie odnotowano też przypadków przenoszenia patogenów.
<b>Analiza danych:</b> jakościowa					

<b>Oladapo 2015</b>	<b>rFIX (Rixubis)</b> rFIX-FC rFVIII rFVIII-FS rFVIII-FC rFVIIa APCC	<b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z wrodzoną hemofilią A i B, w tym pow kłaną inh bitorem	<b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> Badania prospektywne	<b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> PubMed, Embase (do 15 maj 2014), referencje z wyszukanych badań, czasopisma (Journals of the World Federation of Hemophilia - <i>Haemophilia</i> , International Society on Thrombosis and Haemostasis – <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> ), rejestr badań klinicznych (ClinicalTrials.gov)	13 (879 pacjentów) (73 pacjentów z hemofilią B leczonych preparatem Rixbus)	<b>Jakość życia:*</b> • EQ-5D • EQ-VAS • SF-36v2 • Haem-A-QoL	Zaobserwowano poprawę HRQoL po zastosowaniu leczenia profilaktycznego u dorosłych pacjentów, która była związana z redukcją bólu, mniejszymi ograniczeniami w aktywności fizycznej oraz ogólnym lepszym stanem zdrowia. Istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) oraz klinicznie redukcję bólu, większą zdolność wykonywania ćwiczeń fizycznych bez ograniczeń zdrowotnych oraz poprawę vitalności, funkcjonowania społecznego i ogólnego stanu zdrowia odnotowano u chorych na hemofilię B, leczonych profilaktycznie preparatem Rixubis w porównaniu do terapii na żądanie.
<b>Analiza danych:</b> jakościowa							

\* – skale stosowane w badaniach dotyczących hemofilii B; HRQoL – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia; APCC – zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorom

## 7. WNIOSKI KOŃCOWE

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rixubis, stosowanego w profilaktyce krwawień, przeprowadzono w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu literatury. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa preparatu Rixubis z preparatem BeneFIX, stąd w analizie klinicznej uwzględniono dane o niższej sile dowodowej, a dostępne wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej. Dodatkowo, w ramach analizy klinicznej przeprowadzono również ocenę profilu farmakokinetycznego ocenianych opcji.

### **Efektywność terapii profilaktycznej krwawień**

Zestawienie jakościowe uzyskanych wyników wskazuje, iż Rixubis stosowany w schematach rutynowej profilaktyki pozwalał na kontrolę krwawień w sposób porównywalny z preparatem BeneFIX. Pomimo znaczących różnic pomiędzy badaniami w odniesieniu do metodologii oraz długości okresu obserwacji wydaje się, iż stosowanie ocenianych interwencji związane było z podobnym ryzykiem i podobną roczną częstością krwawień ogółem, w tym także zdarzeń o charakterze spontanicznym, wywołanych urazami, jak również wylewów do- i pozastawowych. Ponadto, Rixubis stosowany w profilaktyce prowadził do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia w skali SF-36 w obszarze funkcjonowania fizycznego, ograniczeń roli w funkcjonowaniu fizycznym, a także bólu fizycznego.

U żadnego z pacjentów leczonych preparatem Rixubis w ramach rutynowej profilaktyki nie doszło do wytworzenia inhibitora FIX, podczas gdy przeciwciała przeciw anty-FIX stwierdzono u 1 dziecka otrzymującego BeneFIX.

### **Bezpieczeństwo**

Rixubis charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, zdarzeń związanych z leczeniem oraz epizodów o ciężkim nasileniu. W żadnej z prac dotyczącej Rixubis nie raportowano związku pomiędzy stosowanym leczeniem a zaistniałymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, podczas gdy epizody te opisano w pracach dotyczących komparatora (przeciętnie u 1,6% leczonych). Nie stwierdzono również przypadków anafilaksji. U żadnego z chorych leczonych preparatem Rixubis nie stwierdzono zdarzeń zakrzepowych, podwyższonego poziomu D-dimerów lub kompleksów trombina-antytrombina (TAT). Pojedyncze przypadki tego typu zdarzeń raportowano natomiast w badaniach oceniających BeneFIX. Spośród wszystkich odnalezionych badań u żadnego z pacjentów nie odnotowano zgonu.

### **Analiza farmakokinetyczna**

Wyniki badania randomizowanego wskazują na zbliżony profil farmakokinetyczny obu preparatów rFIX (Rixubis oraz BeneFIX) w odniesieniu do pola powierzchni pod krzywą oraz stężenia od czasu (AUC). W odniesieniu do odzysku oraz stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) Rixubis osiągał nieznacznie wyższe wartości niż BeneFIX, z kolei czas półtrwania i średni czas przebywania w organizmie był numerycznie wyższy w przypadku leku BeneFIX, przy czym w badaniu nie prezentowano wyników testu istotności statystycznej.

## 8. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rixubis stosowanego w ramach rutynowej profilaktyki pierwotnej krwawień w porównaniu do obecnie dostępnego koncentratu rFIX, stosowanego u pacjentów z hemofilią B. Hemofilia B jest chorobą rzadką, której leczenie polega na stałej lub doraźnej suplementacji niedoborowego czynnika FIX w celu zachowania właściwej hemostazy. Rutynowa profilaktyka krwawień, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, jest preferowaną opcją terapeutyczną, gdyż w przeciwieństwie do leczenia doraźnego pozwala zapobiegać występowaniu zagrażających życiu krwawień, a także wylewów do stawów będących bezpośrednią przyczyną artropatii. Rutynowa profilaktyka krwawień w hemofilii B finansowana jest w Polsce u chorych poniżej 18. r.ż. w ramach programu lekowego, a od 2012 roku, również u dorosłych chorych z ciężką postacią hemofilii B w ramach programu terapeutycznego NPLH. U większości chorych stosuje się obecnie koncentraty pdFIX, zaś preparaty rekombinowane można podawać wyłącznie w ramach profilaktyki pierwotnej u pacjentów wcześniej nieleczonych koncentratem pdFIX. Mając na uwadze aktualny status refundacyjny leków stosowanych w tej chorobie w Polsce za populację docelową dla ocenianej interwencji wybrano pacjentów z hemofilią B do ukończenia 18. r.ż., którzy uprzednio nie otrzymywali leczenia z wykorzystaniem koncentratów pdFIX.

W wyniku przeprowadzonej analizy klinicznej zebrano dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rixubis oraz obecnie dostępnego koncentratu rFIX podawanego w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień, a także doniesienia dotyczące profilu farmakokinetycznego ocenianych leków. Większość odnalezionych dowodów to badania jednoramienne lub porównawcze o niskiej wiarygodności metodycznej. Spośród dwóch badań skrzyżowanych RCT, włączonych do analizy klinicznej, jedno stanowiło część większej pracy o złożonej strukturze i zaprojektowane zostało wyłącznie do oceny właściwości farmakokinetycznych dla porównania preparatów Rixubis oraz BeneFIX, zaś celem drugiego było porównanie dwóch różnych schematów dawkowania preparatu BeneFIX. Żadne z badań nie pozwoliło na bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej ocenianych interwencji. Należy jednak podkreślić, iż terapię chorób rzadkich, jaką jest hemofilia B, cechują się zazwyczaj niską jakością materiału dowodowego. Niewielka populacja osób cierpiących na choroby wiąże się z trudnościami w rekrutacji chorych, co niejednokrotnie uniemożliwia przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań RCT o wysokiej wiarygodności. Stąd większość dowodów naukowych w przypadku chorób rzadkich stanowią serie przypadków, badania obserwacyjne o stosunkowo niskiej liczebności oraz rejestry pacjentów. Ponadto leczenie hemofilii B opiera się na terapii substytucyjnej niedoborowego czynnika FIX, która w celu wykazania efektywności bezwzględnej nie wymaga dowodów pochodzących z badań RCT.

Wyniki analizy klinicznej u chorych leczonych w ramach rutynowej profilaktyki wskazują, iż Rixubis oraz Benefix charakteryzują się porównywalną efektywnością w odniesieniu do redukcji ryzyka oraz

rocznej częstości krwawień. W żadnym z badań podczas stosowania preparatu Rixubis nie stwierdzono występowania inhibitora FIX, podczas gdy jego obecność raportowano u 1 pacjenta leczonego preparatem BeneFIX (0,8% badanych). Dodatkowo, wykazano, iż wdrożenie profilaktyki z wykorzystaniem Rixubis prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia w odniesieniu do funkcjonowania w wymiarze fizycznym, a także znamienne redukuje dolegliwości bólowe.

Wyniki uzyskane w ramach analizy klinicznej wskazują więc, iż efekty kliniczne uzyskiwane u chorych stosujących preparat Rixubis są co najmniej porównywalne ze skutecznością stosowanego aktualnie koncentratu rFIX. Obserwacje te znajdują swe potwierdzenie w przeprowadzonych analizach farmakokinetycznych przedstawionych w niniejszym opracowaniu, w których Rixubis charakteryzował się nieznacznie wyższym poziomem odzysku w porównaniu z technologią referencyjną.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno opracowanie wtórne, w ramach którego uwzględniono wyniki badania PIVOTAL wskazujące na poprawę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia u dorosłych pacjentów leczonych profilaktycznie z wykorzystaniem preparatu Rixubis. [51] W innym opracowaniu wtórnym (Tatara 2014) zaznaczono, iż wdrożenie profilaktyki z wykorzystaniem rFIX wykazuje dobrą efektywność w odniesieniu do redukcji częstości krwotoków oraz wylewów dostawowych. [3] W żadnym z odnalezionych opracowań wtórnych nie przedstawiono jednak porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rixubis względem aktualnie stosowanego w Polsce leku BeneFIX.

Niniejsza analiza wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa preparatu Rixubis. W badaniach dotyczących obu preparatów odnotowano porównywalne odsetki pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem (51% w przypadku obu interwencji). W dwóch odrębnych badaniach ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano łącznie u 7% pacjentów, przy czym żadne z nich nie zostało uznane za związane z przyjmowaną terapią. W grupie leczonych BeneFIX ryzyko ciężkich działań niepożądanych wynosiło 11%, zaś epizody o ciężkim nasileniu i potencjalnym związku z przyjmowaną terapią raportowano u 1,6% chorych. U żadnego z chorych w trakcie leczenia preparatem Rixubis nie stwierdzono ciężkiej reakcji alergicznej, anafilaksji, jak również nie stwierdzono zdarzeń zakrzepowych. Z kolei w jednym badaniu (Roth 2001) odnotowano wystąpienie zdarzenia zakrzepowego, które doprowadziło do zatoru w nerce.

Należy ponadto podkreślić, iż wszystkie odnalezione opracowania wtórne wskazują na wysokie bezpieczeństwo dostępnych preparatów, niewielkie ryzyko zdarzeń zakrzepowych oraz na podobieństwo profilu bezpieczeństwa preparatów rFIX. [3, 48–50]

Rixubis jest produktem rekombinowanym III-generacji, co oznacza, iż posiada identyczną strukturę I-rzędową oraz mechanizm działania z IX czynnikiem krzepnięcia pochodzenia ludzkiego, a na żadnym z etapów jego wytwarzania nie stosuje się białek oraz innych produktów ludzkich i zwierzęcych, co w praktyce eliminuje ryzyko przeniesienia infekcji oraz chorób prionowych. Wyniki zgromadzone w ramach niniejszego przeglądu systematycznego wskazują, iż Rixubis stosowany w ramach rutynowej profilaktyki znamienne ogranicza częstość występowania epizodów krwawienia

oraz poprawia jakość życia pacjentów. Rixubis posiada ponadto korzystny profil bezpieczeństwa, gdyż w żadnym z przeprowadzonych badań nie raportowano związku pomiędzy stosowaniem leku oraz wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych, jak również nie stwierdzono wystąpienia inhibitora FIX ani reakcji anafilaktycznych.



## 9. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowania analizy klinicznej:

1. Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Rixubis z BeneFIX w profilaktyce krwawień.
2. Większość wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych preparatów pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności. Ponadto, odnalezione badania różniły się istotnie w obszarach populacji, interwencji oraz metodyki, zatem w ramach niniejszej analizy klinicznej nie można było przeprowadzić formalnego porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono jedynie jakościową kumulację wyników w postaci tabelarycznych zestawień dla każdego z ocenianych punktów końcowych.
3. Ze względu na niewielką liczbę badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pediatrycznej w ramach niniejszej analizy wykorzystano wszystkie badania rekrutujące pacjentów z hemofilią B, w tym populacje mieszane pod względem wieku chorych oraz prace oceniające terapię u osób dorosłych.
4. Nie odnaleziono badań pozwalających na skategoryzowaną ocenę efektywności hemostatycznej preparatu Rixubis i porównanie jej z wynikami dla komparatora.
5. Okres stosowania interwencji różnił się pomiędzy badaniami, co utrudniało lub uniemożliwiało porównawczą ocenę ryzyka ocenianych zdarzeń.
6. W części prac pacjenci mogli otrzymywać zarówno profilaktykę rutynową, jak i tymczasową, przy czym uzyskane wyniki prezentowano łącznie dla wszystkich chorych, co mogło mieć wpływ na uzyskiwane rezultaty.
7. Porównanie bezpośrednio preparatów Rixubis oraz BeneFIX oparto tylko na jednym badaniu RCT zaprojektowanym wyłącznie do oceny właściwości farmakokinetycznych. Ponadto, badanie to przeprowadzone zostało w schemacie skrzyżowanym, obejmowało próbę o niewielkiej liczebności, a w publikacji nie podano wyników przeprowadzonej porównawczej analizy statystycznej, co istotnie utrudniało wnioskowanie.
8. Nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Rixubis względem BeneFIX.

## 10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 32.  
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Dokument i Rozdział	Dokument i Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.2.2 ANEKS Rozdz. 1	Str. 17 ANEKS Str. 6
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. Opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2	APD Str. 11
2. Opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 5	APD Str. 42
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK Rozdz. 3 ANEKS Rozdz. 1	AK Str. 21 ANEKS Str. 6
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK Rozdz. 2.1	AK Str. 14
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK Rozdz. 6	AK Str. 72
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK Rozdz. 2.1 ANEKS Rozdz. 4	AK Str. 14 ANEKS Str. 14
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	AK Rozdz. 2.1 ANEKS Rozdz. 4	AK Str. 14 ANEKS Str. 14
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK Rozdz. 2.1.1	AK Str. 14
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK Rozdz. 3	AK Str. 21
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	ANEKS Rozdz. 1	ANEKS Str. 6
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK Rozdz. 3.1	AK Str. 21
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AK Rozdz. 3.2 ANEKS Rozdz. 4	AK Str. 24 ANEKS Str. 14
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK Rozdz. 4	AK Str. 37
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK Rozdz. 5	AK Str. 69
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C. (2013) Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics* 7:33–38.
2. Pipe SW. (2008) Recombinant clotting factors. *Thromb. Haemost.* 99(5):840–850.
3. Tataru T. (2014) Skuteczność kliniczna, farmakokinetyka oraz profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX u pacjentów z hemofilią B- przegląd systematyczny. *Nowa medycyna* 1:20–27.
4. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm).
5. 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](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf).
6. NICE. Appendix 4 Quality assessment for Case series. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
7. Minister Zdrowia. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf).
8. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, Oh MS, Chapman M, Fritsch S, Pavlova BG, Wong WY, Abbuehl BE. (2013) Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B. *Haemophilia* 20:15–24.
9. 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.
10. TGA. (2013) Extract from the Clinical Evaluation Report for nonacog gamma. Dostęp: <file:///C:/Users/M.Kulik/Downloads/auspar-nonacog-gamma-140414-cer%20%283%29.pdf>.
11. Abbuehl B. Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients. PIVOTAL. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01174446?term=01174446&rank=1>.
12. Solano Trujillo MH, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas JL, Perina FG, Urasinski T, Oh M, Knowlton WB, Valenta-Singer B, Pavlova BG, Abbuehl B. (2014) Safe switching from a pdFIX (Immunine(R)) to a rFIX (Bax326). *Haemophilia* 20(1365–2516 (Electronic)):674–681.
13. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina F, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Wong WY, Abbuehl BE. (2013) Pharmacokinetics, efficacy and safety of a recombinant factor IX (BAX326) in previously-treated pediatric patients < 12 years of age with severe or moderately severe hemophilia B 178. *Blood* 122(21):.
14. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Valenta-Singer B, Abbuehl BE. (2014) Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia*.
15. Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. (2010) Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 16(1365–2516 (Electronic)):460–468.
16. Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. (2007) Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 13(1351–8216 (Print)):233–243.
17. Shapiro AD, Di PJ, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, Abshire TC, Hoots WK, Lusher JM, Negrier C, Rothschild C, Roth DA. (2005) The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 105(0006–4971 (Print)):518–525.
18. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. (2001) Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 98(0006–4971 (Print)):3600–3606.

19. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. (2014) Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 20(1365–2516 (Electronic)):398–406.
20. Shafer F, Smith L, Vendetti N, Rendo P, Carr M. (2014) Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy. *Haemophilia* 20(1365–2516 (Electronic)):349–353.
21. ClinicalTrials.gov. (2011) NCT00364182: A Multicenter, Open-Label Study To Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) In Subjects With Severe Hemophilia B. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00364182>.
22. Pfizer. (2011) Protocol PF-05208755: Multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with 2 prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX (BeneFIX) reformulated drug product (rFIX-R) in subjects with severe hemophilia B. Dostęp: <http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/3090A1-400.pdf>.
23. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, Zupančić-Šalek S, Abdul Karim F, Rendo P. (2016) Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 22(3):381–388.
24. Pfizer. (2015) Protocol B1821010: A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment to a Prophylaxis Regimen of Nonacog-Alfa (BeneFIX) in Subjects with Moderately Severe to Severe Hemophilia B (FIX: C  $\leq$ 2%). Dostęp: [http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/B1821010\\_Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf](http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/B1821010_Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf).
25. ClinicalTrials.gov. (2015) NCT01335061: A Multicenter, Open-label Study To Compare On-demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of Nonacog-alfa (Benefix) In Subjects With Moderately Severe To Severe Hemophilia B (Fix:c $\leq$ 2%). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01335061?term=NCT01335061&rank=1>.
26. Korth-Bradley JM, Rendo P, Smith L, Altisent C. (2016) Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Nonacog Alfa in Previously Treated Patients with Moderately Severe to Severe Hemophilia B. *Clin Ther* 38(4):936–944.
27. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M, Fritsch S, Wong WY, Pavlova BG, Abbuehl BE. (2014) Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. *Haemophilia* 20(1365–2516 (Electronic)):651–658.
28. Lissitchkov T, Matysiak M, Zaviliska K, Laguna P, Gercheva L, Antonov A, Moret A, Caunedo P, Aznar JA, Woodward MK, Paez A. (2013) Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine(R)) and a recombinant factor IX (BeneFIX(R)) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 19(1365–2516 (Electronic)):674–678.
29. Lissitchkov T, Matysiak M, Zaviliska K, Laguna P, Gercheva L, Antonov A, Cabrera N, Aznar JA, Woodward MK, Paez A. (2011) A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine((R)) , a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 17(1365–2516 (Electronic)):590–596.
30. Poon M-C, Lillcrap D, Hensman C, Card R, Scully M-F. (2002) Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study 1430. *Thrombosis and haemostasis* 87(3):431–435.
31. Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissing CA, Seremetis SV, Broder M, Mueller-Velten G, Schwartz BA. (2002) Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion* 42(0041–1132 (Print)):190–197.
32. Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B. (2003) Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia* 9(1351–8216 (Print)):279–284.
33. White G, Shapiro A, Ragni M, Garzone P, Goodfellow J, Tubridy K, Courter S. (1998) Clinical evaluation of recombinant factor IX. *Semin.Hematol.* 35(0037–1963 (Print)):33–38.
34. Martinowitz U, Shapiro A, Quon DV, Escobar M, Kempton C, Collins PW, Chowdary P, Makris M, Mannucci PM, Morfini M, Valentino LA, Gomperts E, Lee M. (2012) Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: repeat pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis. *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):881–887.
35. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. (2012) Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 120(1528–0020 (Electronic)):2405–2411.
36. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan GC, Novitzky N, Wong RS, Krassova S, i in. (2013) Phase 3 study of

- recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N.Engl.J.Med.* 369(1533–4406 (Electronic)):2313–2323.
37. Chang H-H, Yang Y-L, Hung M-H, Tasy W, Shen M-C. (2007) Pharmacokinetic study of recombinant human factor IX in previously treated patients with hemophilia B in Taiwan 1076. *J.Formos.Med.Assoc.* 106(4):281–287.
  38. Yang R, Zhao Y, Wang X, Sun J, Jin J, Wu D, Charnigo R, O'Brien A, Zhong Z, Rendo P. (2012) Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with haemophilia B. *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):e374–e378.
  39. Pfizer. (2010) Protocol B1821004: An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) in Chinese Subjects with Hemophilia B. Dostęp: <http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/3090A1-3305.pdf>.
  40. ClinicalTrials.gov. (2011) NCT00866606: An Evaluation Of The Safety And Efficacy Of On-Demand Treatment With BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Chinese Subjects With Hemophilia B. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00866606>.
  41. Morfini M, Dragani A, Paladino E, Radossi P, Di Minno G, Mazzucconi MG, Rossetti G, Barillari G, Napolitano M, Tagariello G. (2016) Correlation between FIX genotype and pharmacokinetics of Nonacog alpha according to a multicentre Italian study. *Haemophilia* 22(4):537–542.
  42. Pfizer. Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364182?term=00364182&rank=1>.
  43. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Møss J. (2011) Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 118(10):2695–2701.
  44. Clinical Trials Register. BENEFIX, 2008-006465-85. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006465-85/IT> (27.6.2016).
  45. MHRA Drug Analysis Print - Factor IX. MHRA Dostęp: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_16940986889591034.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_16940986889591034.pdf).
  46. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Rixubis. Dostęp: [http://www.baxter.com/downloads/healthcare\\_professionals/products/RIXUBIS\\_PL.pdf](http://www.baxter.com/downloads/healthcare_professionals/products/RIXUBIS_PL.pdf).
  47. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego BeneFix. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000139/WC500020390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf).
  48. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. (2012) Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 18(3):e164-172.
  49. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmström M, Ljungberg B, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Säwe J. (2012) Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 18(2):158–165.
  50. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di MG, Mannucci PM. (2012) Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):e173–e187.
  51. Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA. (2015) Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia* 21(5):e344–e358.

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	13
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	23
Tabela 3.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla populacji stosującej rekombinowane FIX w ramach profilaktyki krwawień .....	27
Tabela 4.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla Rixubisu i Benefixu stosowanych w profilaktyce krwawień .....	29
Tabela 5.	Charakterystyka badań włączonych do oceny właściwości farmakokinetycznych.....	31
Tabela 6.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT oceniających profil farmakokinetyczny Rixubisu i Benefixu.....	35
Tabela 7.	Krwawienia ogółem występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX.....	37
Tabela 8.	Roczna częstość krwawień ogółem w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX.....	38
Tabela 9.	Krwawienia spontaniczne występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX .....	40
Tabela 10.	Roczna częstość krwawień spontanicznych w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX .....	41
Tabela 11.	Krwawienia pourazowe występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX.....	42
Tabela 12.	Roczna częstość krwawień pourazowych w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX .....	43
Tabela 13.	Krwawienia dostawowe występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX .....	44
Tabela 14.	Roczna częstość krwawień dostawowych w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX .....	45
Tabela 15.	Krwawienia pozastawowe występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX.....	45
Tabela 16.	Roczna częstość krwawień pozastawowych w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX .....	46
Tabela 17.	Krwawienia o nieznannej etiologii występujące w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX .....	47
Tabela 18.	Roczna częstość krwawień o nieznannej etiologii w czasie stosowania profilaktyki preparatami FIX .....	47
Tabela 19.	Ocena skuteczności hemostatycznej przez badacza i/lub chorego.....	49
Tabela 20.	Częstość wystąpienia inhibitora FIX w trakcie terapii profilaktycznej .....	50
Tabela 21.	Jakość życia w trakcie profilaktyki preparatami rFIX .....	51
Tabela 22.	Odzysk aktywności dla koncentratów FIX u chorych z hemofilią B .....	54
Tabela 23.	AUC dla koncentratów FIX u chorych z hemofilią B .....	56
Tabela 24.	Stężenie maksymalne w osoczu dla koncentratów FIX u chorych z hemofilią B .....	57
Tabela 25.	Okres półtrwania koncentratów FIX u chorych z hemofilią B.....	58
Tabela 26.	Średni czas przebywania w organizmie dla koncentratów FIX u chorych z hemofilią B .....	59
Tabela 27.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wśród pacjentów z hemofilią B leczonych preparatem Rixubis .....	60
Tabela 28.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wśród pacjentów z hemofilią B, leczonych preparatem BeneFIX.....	62
Tabela 29.	Zdarzenia niepożądane z raportu dotyczącego czynnika IX na podstawie Żółtych Kart z dnia 15 kwietnia 2016 roku ze strony MHRA.....	70
Tabela 30.	Zestawienie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania rekombinowanych preparatów czynnika IX (Rixubis i BeneFIX) na podstawie CHPL.....	71
Tabela 31.	Odnalezione opracowania wtórne .....	73
Tabela 32.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne .....	82

## 13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 3. Schemat selekcji badań.....	22
--	----