



Alprolix[®] (eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.



Kraków, listopad 2016

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU	9
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	10
STRESZCZENIE	12
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	21
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	21
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	21
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WΤÓRNYCH	22
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	23
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	24
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	26
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	27
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	27
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	30
2.9. SYNTEZA DANYCH	31
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	32
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	34
4.1. WSTĘP	34
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	35
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFTRENONAKOGU ALFA (PRODUKT LECZNICZY ALPROLIX®, REKOMBINOWANY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC) W ZAPOBIEGANIU KRWAWIENIOM U CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII B W WIEKU DO 18. ROKU ŻYCIA	38
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFTRENONAKOGU ALFA (PRODUKT LECZNICZY ALPROLIX®, REKOMBINOWANY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC) W ZAPOBIEGANIU KRWAWIENIOM U CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII B W WIEKU DO 12. ROKU ŻYCIA.....	39
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA HEMOFILIĘ B W WIEKU DO 12. ROKU ŻYCIA.....	42
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH W WIEKU <12 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII B	53
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII B (POPULACJA >12 LAT).....	56
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH W WIEKU ≥12 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII B	60
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII B (POPULACJA MIESZANA ≥12 LAT)	78
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH Z HEMOFILIĄ B (DZIECI W WIEKU DO 15 LAT)	85
5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH W WIEKU <15 LAT Z HEMOFILIĄ B.....	89
5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH W WIEKU <15 LAT Z HEMOFILIĄ B	95
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH Z HEMOFILIĄ B (POPULACJA MIESZANA- ZARÓWNO DOROŚLI JAK I DZIECI).....	97

5.4.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z HEMOFILIĄ B (POPULACJA MIESZANA – PACJENCI DOROŚLI I DZIECI)	108
5.4.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z HEMOFILIĄ B (POPULACJA MIESZANA).....	126
5.5.	ZESTAWIENIE DANYCH DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORA NA PODSTAWIE PRZEPROWADZONEJ OCENY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFTRENONAKOGU ALFA I NONAKOGU ALFA W POPULACJI PACJENTÓW W WIEKU DO 14 LAT Z HEMOFILIĄ B.....	133
6.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	139
6.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	139
6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	139
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA	141
7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	142
7.2.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC (EFTRENONAKOG ALFA)	146
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	146
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	146
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	147
9.	DYSKUSJA.....	149
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	159
11.	WNIOSKI KOŃCOWE	163
12.	BIBLIOGRAFIA	166
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW	174
14.	ANEKS	183
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	183
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	193
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	195
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.	196
14.5.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	232
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	234
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	241
14.8.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ <i>COCHRANE COLLABORATION</i> - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH.....	248
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS	251
14.10.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE.....	253
14.11.	OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR	256
14.12.	OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	259
14.13.	TABELE POMOCNICZE	260
14.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU.....	264

14.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	268
--------	---	-----

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABR	ang. <i>Annualized bleeding rate</i> ; Roczny wskaźnik krwawień
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC	ang. <i>Area under the curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą
AUC_{0-∞}	Pole powierzchni pod krzywą od czasu 0 do nieskończoności
AUC_{0-tn}	Pole powierzchni pod krzywą od czasu 0 do czasu ostatniego mierzalnego stężenia
bd.	Brak danych
B-LONG	Akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®) w leczeniu dzieci i dorosłych w wieku >12 lat z ciężką postacią hemofilii B
B-LONG KIDS	Akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®) w leczeniu dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BU	Jednostki Bethesda
B-YOND	Akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®) stanowiącego przedłużoną fazę badań B-LONG i B-LONG KIDS
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; <i>Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CL	ang. <i>Clearance</i> ; Klirens
Cmax	Szczytowe stężenie leku w osoczu
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CV	ang. <i>Coefficient of variation</i> ; Współczynnik zmienności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ED	ang. <i>Exposure day</i> ; Dzień ekspozycji
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESPRIT	Akronim badania klinicznego dotyczącego efektywności klinicznej oktokogu alfa u dzieci w wieku do 7 lat chorych na ciężką hemofilię typu A

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FVIII	ang. <i>Factor VIII</i> ; VIII czynnik krzepnięcia krwi
FIX	ang. <i>Factor IX</i> ; IX czynnik krzepnięcia krwi
Haem-A-QoL	ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index</i> ; Jakość życia specyficzna dla pacjentów z hemofilią, kwestionariusz dla dorosłych
Haemo-QoL	ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index</i> ; Jakość życia specyficzna dla pacjentów z hemofilią, kwestionariusz dla dzieci
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Rozstęp międzykwartylowy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IR	ang. <i>Incremental recovery</i> ; Średni przyrostowy stopień poprawy
ITI	ang. <i>Immune tolerance induction</i> ; Indukcja tolerancji immunologicznej
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LETE	ang. <i>less than-expected therapeutic effect</i> ; Efekt terapeutyczny mniejszy niż oczekiwany
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRT	ang. <i>Mean residence time</i> ; Średni czas pozostawania leku w organizmie
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny badań bez randomizacji z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PGA	ang. <i>Physician Global Assessment</i> ; Ogólna odpowiedź na leczenie oceniana przez lekarza
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją
rFVIII	ang. <i>Recombinant Factor VIII</i> ; Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi VIII
rFIX	ang. <i>Recombinant Factor IX</i> ; Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX
rFVIII-Fc	ang. <i>Recombinant Human Coagulation Factor VIII, Fc Fusion Protein</i> ; Rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc
rFIX-Fc	ang. <i>Recombinant Human Coagulation Factor IX, Fc Fusion Protein</i> ; Rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
t_{1/2}	ang. <i>Half-life</i> ; Okres półtrwania
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
T_{max}	ang. <i>Time at maximum activity</i> ; Czas maksymalnej aktywności leku
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
V_d	ang. <i>Volume of distribution at steady state</i> ; Objętość dystrybucji

Alprolix® (eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
VWF	ang. <i>Von Willebrand Factor</i> , Czynnik von Willebranda
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [138]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Alprolix® (eftrenonakog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do wybranego komparatora – rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi.
- II. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem, również wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe. Zidentyfikowane wyniki badań dla interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa) oraz komparatora (nonakog alfa) przedstawiono w formie zestawienia danych. W ramach analizy uwzględniono 3 badania dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym (rFIXFc, eftrenonakog alfa) oraz 13 badań dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX; nonakog alfa) w analizowanym wskazaniu, a także badania o niższej wiarygodności (21 badań), badania nieopublikowane, opracowania (badania) wtórne, oraz publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa.
- III. Na podstawie przeprowadzonego zestawienia wyników badań dotyczących eftrenonakogu alfa z wynikami dotyczącymi komparatora stwierdzono, że: **rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na hemofilię B, a podawany profilaktycznie - skutecznie zapobiega występowaniu krwawień** (mediana ABR wynosiła 1,09 w grupie pacjentów w wieku <6 lat i 2,13 w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat. **W żadnej z analizowanych grup wiekowych pacjentów pediatrycznych nie obserwowano wystąpienia samoistnych krwawień jak i samoistnych krwawień do stawów podczas cotygodniowego podawania profilaktycznego eftrenonakogu alfa**, natomiast u pacjentów w wieku ≥ 12 lat **w trakcie profilaktyki eftrenonakogiem alfa u 23% pacjentów stosujących cotygodniowe podawanie profilaktyczne i u 42,3% pacjentów stosujący profilaktykę ze zindywidualizowanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, w trakcie badania nie wystąpiły żadne epizody krwawienia**). **W przypadku blisko 90% pierwszych wstrzyknięć eftrenonakogu alfa po wystąpieniu epizodu krwawienia uzyskana odpowiedź na leczenie była oceniana jako doskonała lub dobra, a w przypadku ponad 85% analizowanych odpowiedzi na leczenie eftrenonakogiem alfa odpowiedź została oceniona przez lekarza jako doskonała. Zastosowanie eftrenonakogu alfa prowadzi do zmniejszenia częstości infuzji leku w porównaniu do nonakogu alfa. W populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, większość (69,2%) pacjentów przed rozpoczęciem badania otrzymywała preparat czynnika krzepnięcia IX dwa razy w tygodniu, natomiast w trakcie badania eftrenonakog alfa wstrzykiwany był co 1-2 tygodni co w przybliżeniu oznacza 30-50% redukcję tygodniowego zużycia leku w porównaniu do schematu stosowanego przed rozpoczęciem badania.** W grupie stosującej eftrenonakog alfa w ramach profilaktyki z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi podaniami leku, u 46,2% pacjentów (którzy otrzymywali eftrenonakog alfa przez co najmniej 9 miesięcy) i u 53,8% (którzy otrzymywali eftrenonakog alfa przez co najmniej 6 miesięcy) przerwa pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku wynosiła co najmniej 14 dni w trakcie ostatnich odpowiednio 6 i 3 miesięcy trwania badania. Zmniejszenie częstości podania leku ma wpływ na zmniejszenie kosztów stosowanej terapii ze względu na oszczędność materiałów medycznych – igieł, środków dezynfekcyjnych itp. Ponadto, brak krwawień samoistnych do stawów podczas profilaktycznego podawania eftrenonakogu alfa u dzieci (w wieku <12 lat) z ciężką postacią hemofilii w porównaniu do leczenia konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia IX, oznacza przeznaczenie mniejszych środków na czynniki krzepnięcia IX konieczne do leczenia dodatkowych krwawień, mniejszą liczbę koniecznych hospitalizacji, jak również wiąże się z mniejszymi kosztami potencjalnej rehabilitacji pacjentów, u których doszło do uszkodzeń stawów spowodowanych wylewami. Możliwość stosowania rzadszych wstrzyknięć ma również wpływ na poprawę jakości życia pacjentów jak również ich rodziców/opiekunów. Stosowanie eftrenonakogu alfa w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) pacjentów cierpiących na hemofilię B wiązało się także z uzyskaniem poprawy

jakości życia, m in. w zakresie następujących domen kwestionariusza Haem-A-QoL: zdrowie fizyczne, samoocena, sport i czasu wolnego, leczenie oraz przyszłość [23], [25], [26]. Natomiast stosowanie eftrenonakogu alfa w populacji pediatrycznej pozwoliło na utrzymanie lub zwiększenie poziomu aktywności fizycznej u 77% pacjentów, niezależnie od obserwowanej zmiany poziomu aktywności fizycznej roczny wskaźnik krwawień u pacjentów leczonych eftrenonakogiem alfa utrzymywał się na niskim poziomie. W przypadku stosowania eftrenonakogu alfa w ramach leczenia okołoperacyjnego odpowiedź hemostatyczna oceniana przez lekarza/chirurga została określona jako doskonała lub dobra. Po podaniu pojedynczej dawki eftrenonakogu alfa przed zabiegiem, hemostaza u pacjentów utrzymywała się do końca zabiegu podczas 85,7% wykonanych operacji, a raportowana utrata krwi w trakcie interwencji chirurgicznej była porównywalna z obserwowaną u pacjentów bez hemofilii. Należy również zaznaczyć, że **podczas stosowania eftrenonakogu alfa nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem**, podczas gdy powstawanie inhibitorów raportowano u niektórych pacjentów leczonych nonakogiem alfa. Wyniki badań dotyczących komparatora – rekombinowanego czynnika krzepnięcia (nonakog alfa) wskazują na skuteczność tej terapii w zapobieganiu i leczeniu krwawień, jednak najlepsza efektywność osiągnięta jest podczas stosowania w ramach profilaktyki, która wiąże się z częstymi infuzjami dożylnymi (co 3-4 dni), co może być uciążliwe, w szczególności dla małych dzieci i może prowadzić do braku stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) przez pacjentów. **Interwencja wnioskowana (eftrenonakog alfa), dzięki zastosowaniu białka fuzyjnego, charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i dłuższym działaniem, w związku z czym zapewnia bardzo dobre efekty terapeutyczne przy zmniejszonej częstotliwości wstrzyknięć (w przypadku profilaktyki ze zindywidualizowanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, średnia liczba dni pomiędzy kolejnym podaniem eftrenonakogu alfa wynosiła 12,2 dni) i mniejszym zużyciu leku w porównaniu do konwencjonalnych czynników krzepnięcia IX (o około 30-50%)**. Ponadto, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

IV. Badania o niższej wiarygodności uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej potwierdziły dobrą skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) stosowanego w profilaktyce, co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej.

V. Wyniki badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, dotyczące stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) wykazały, że charakteryzuje się on dobrym profilem bezpieczeństwa, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi są bóle głowy, drętwienie w okolicach ust oraz uropatia zaporowa.

VI. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącego opracowania.

VII. **Produkt leczniczy Alprolix® charakteryzuje się wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa w terapii pacjentów chorych na hemofilię B (w tym pacjentów pediatrycznych). Najistotniejszą przewagą interwencji wnioskowanej (eftrenonakogu alfa) nad wybranym komparatorem jest możliwość zmniejszenia dawkowania podczas podawania profilaktycznego przy równoczesnym obniżeniu rocznego wskaźnika krwawień. Możliwość zmniejszenia dawkowania eftrenonakogu alfa oraz stosowanie rzadszych infuzji dożylnych (u niektórych pacjentów lek może być stosowany nawet rzadziej niż raz na 10 dni), co jest dużym udogodnieniem w terapii małych dzieci chorych na hemofilię B, ma również zasadniczy wpływ na zmniejszenie kosztów leczenia. Istotną kwestię stanowi też brak przypadków rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Alprolix[®] (eftrenonakog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do wybranego komparatora – rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [136], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [137] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [138],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne z randomizacją oraz bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel[®] 2007 oraz pakietu statystycznego StatsDirect[®].

Badania włączone do analizy klinicznej:

W ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa) z wybranym komparatorem (nonakog alfa). Zidentyfikowano natomiast badania, które przedstawiają bezpośrednie porównanie profilu farmakokinetycznego interwencji wnioskowanej (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym; eftrenonakog alfa) z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (nonakog alfa). Ze względu na brak wspólnego komparatora w odszukanych badaniach dotyczących oceny efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej i interwencji alternatywnej (nonakog alfa), nie było również możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, zdecydowano więc o zestawieniu wyników dla analizowanych opcji terapeutycznych (bez oceny ilościowych wskaźników różnic). Duże rozbieżności we włączonej populacji, schemacie prowadzenia badań i ocenie punktów końcowych nie pozwoliły na agregację wyników dla eftrenonakogu alfa, jak również dla nonakogu alfa. Nie udało się zidentyfikować opublikowanych badań przeprowadzonych u dzieci do 18. roku życia z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (zidentyfikowano 1 badanie nieopublikowane dotyczące ww. populacji pacjentów, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów). Populacja w odszukanych badaniach obejmowała chorych w różnym wieku (w tym dorosłych), w zdecydowanej większości badań pacjenci leczeni byli wcześniej czynnikami osoczopochodnymi, a w przypadku części badań dotyczących komparatora populację stanowili pacjenci również z hemofilią B o mniejszym nasileniu niż ciężkie.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 3 badania (prospektywne eksperymentalne) dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym (rFIXFc; eftrenonakog alfa): w leczeniu pacjentów do 12. roku życia chorych na ciężką postać hemofilii B, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX (B-LONG KIDS [1]–[6]); w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 12 lat chorych na ciężką postać hemofilii B, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX (B-LONG [7]–[26]) oraz badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) ww. badań (badanie B-YOND [27]–[31]),
- 13 badań (3 z randomizacją, a pozostałe badania prospektywne) dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX; nonakog alfa) w leczeniu pacjentów z hemofilią B:
 - pacjenci w wieku do 15. roku życia - badanie Wu i wsp. 2013 przeprowadzono w populacji dzieci do 15. roku życia chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci hemofilii B [47], badanie Monahan i wsp. 2010 przeprowadzono w populacji dzieci < 6 lat chorych na ciężką postać hemofilii B [53], badanie Shapiro i wsp. 2005 przeprowadzono w populacji pacjentów z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii B, którzy wcześniej nie byli leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX (pacjenci w wieku 0-168 miesięcy) [51],
 - populacja mieszana (dzieci i dorośli) - badanie z randomizacją Andreeva i wsp. 2015 [32]–[33] (brak informacji o wieku pacjentów, pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci hemofilii B), badanie z randomizacją Valentino i wsp. 2014 [34]–[38] (pacjenci w wieku 6-65 lat z umiarkowaną do ciężką lub ciężką postacią hemofilii B), badanie z randomizacją Lambert i wsp. 2007 [39] (pacjenci w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B), badanie Amano i wsp. 2014 [40]–[41] (pacjenci z hemofilią B niezależnie od nasilenia choroby, brak informacji o wieku pacjentów); badanie Berntrop i wsp. 2012 [42]–[44] (pacjenci z hemofilią B w wieku $< 1-79$ lat niezależnie od nasilenia choroby), badanie Laws i wsp. 2011 [45]–[46] (pacjenci w wieku od 0,8 do 51,9 lat z hemofilią B niezależnie od nasilenia choroby), badanie Yang i wsp. 2012 [48]–[50] (pacjenci w wieku ≥ 6 lat z łagodną, umiarkowaną lub ciężką hemofilią B), badanie Roth i wsp. 2001 [52] (pacjenci w wieku 4-56 lat z ciężką lub umiarkowaną do ciężką hemofilią B), badanie Kavakli i wsp. 2016 [54]–[56] (pacjenci w wieku 12-65 lat z umiarkowaną do ciężką do ciężkiej hemofilią B), badanie Korth-Bradley i wsp. 2016 [57] (pacjenci w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną do ciężką do ciężkiej hemofilią B).
- 21 badań o niższej wiarygodności: 5 analiz przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania B-LONG dotyczącego eftrenonakogu alfa (rFIXFc): [58], [59], [60], [61], [62]; 2 analizy farmakokinetyczne porównujące eftrenonakog alfa (rFIXFc) vs nonakog alfa (rFIX): [63], [64]; 3 badania retrospektywne – 2 badania opisowe dotyczące eftrenonakogu alfa (rFIXFc) [65], [66] i 1. z grupą kontrolną dotyczące nonakogu alfa (rFIX) [77]; 1 porównawcze badanie terenowe [67]; 2. badania eksperymentalne: [68] (dotyczące profilu farmakokinetycznego nonakogu alfa) i [70] (badanie omówione w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności ponieważ w badaniu brali udział pacjenci niezależnie od nasilenia choroby, a samo badanie dotyczyło jedynie leczenia okołoperacyjnego a nie profilaktyki krwawień); 3 badania prospektywne opisowe dotyczące nonakogu alfa (rFIX): [69], [71]–[72], [73] (badanie oceniające bezpieczeństwo nonakogu alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) po wprowadzeniu leku do obrotu); 3 analizy post-hoc badań dotyczących nonakogu alfa (rFIX): [74], [75], [76] oraz 2 opisy przypadku dotyczące nonakogu alfa (rFIX): [78], [79],
- 3 badania nieopublikowane [80], [81]–[82], [83],
- 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix® [84], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Alprolix [85] i Raport *Health Canada* dotyczący eftrenonakogu alfa [86]),
- 9 opracowań (badań) wtórnych: 5 przeglądów systematycznych: [92], [93], [94], [95], [96]; 3 przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim (opisane w 4 referencjach): [87], [88]–[89], [90] i 1. przegląd systematyczny z zastosowaniem modelowania: [91].

Wyniki:

Opracowania o średniej wiarygodności uwzględnione w ocenie efektywności klinicznej analizowanych interwencji

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc; eftrenakog alfa)

Zidentyfikowane badania dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc; eftrenakog alfa) – badanie o akronimie B-LONG KIDS [1]–[6], badanie o akronimie B-LONG [7]–[26] oraz badanie o akronimie B-YOND [27]–[31] wykazały, że interwencja ta stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na hemofilię B przyczyniając się do **zmniejszenia liczby krwawień oraz zmniejszenia częstości infuzji leku**, również w długim okresie obserwacji.

Najistotniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej eftrenakogu alfa w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci do 12. roku życia (badanie o akronimie B-LONG KIDS [1]–[6]); wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 50 tygodni ± 7 dni lub 50 dni ekspozycji (ED) w zależności co wystąpiło wcześniej:

- **podczas stosowania eftrenakogu alfa u żadnego z pacjentów nie obserwowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX** w analizowanym okresie obserwacji [1]–[6],
- mediana rocznego wskaźnika krwawień wynosiła 1,09 w grupie pacjentów w wieku <6 lat i 2,13 w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat, **w żadnej z analizowanych grup wiekowych nie obserwowano wystąpienia samoistnych krwawień jak i samoistnych krwawień do stawów podczas cotygodniowego leczenia profilaktycznego eftrenakogiem alfa** [1]–[6],
- w przypadku blisko **90% pierwszych wstrzyknięć eftrenakogu alfa po wystąpieniu epizodu krwawienia uzyskana odpowiedź na leczenie była oceniana jako doskonała lub dobra** [1]–[6],
- w przypadku **ponad 85% analizowanych odpowiedzi na leczenie eftrenakogiem alfa odpowiedź została oceniona przez lekarza jako doskonała** [1]–[6],
- u **ponad połowy pacjentów po leczeniu eftrenakogiem alfa poziom aktywności fizycznej pacjentów zwiększył się w porównaniu do poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania**, w trakcie badania 77% pacjentów utrzymało lub zwiększyło poziom swojej aktywności fizycznej, niezależnie od obserwowanej zmiany poziomu aktywności fizycznej roczny wskaźnik krwawień u pacjentów leczonych eftrenakogiem alfa utrzymywał się na niskim poziomie [3],
- podczas stosowania eftrenakogu alfa obserwowano zmniejszenie tygodniowego zużycia czynnika krzepnięcia IX w porównaniu do konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia IX, stosowanych przed rozpoczęciem badania o 59,6% i 38,5% u pacjentów stosujących odpowiednio: cotygodniową profilaktykę i profilaktykę z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi podaniami eftrenakogu alfa [59],
- w obu analizowanych grupach wiekowych (pacjenci <6 lat i pacjenci od 6 do <12 lat) **eftrenakog alfa charakteryzował się ponad 3-krotnie dłuższym okresem półtrwania oraz zmniejszonym klirensiem o ponad 60% w porównaniu do stosowanego przed rozpoczęciem badania konwencjonalnego rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX** (produkty lecznicze BeneFIX®, Haemosolvex®, Alphanine®) [1].

Najistotniejsze wyniki dotyczące analizy profilu bezpieczeństwa eftrenakogu alfa w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci do 12. roku życia (badanie o akronimie B-LONG KIDS [1]–[6]); wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 50 tygodni ± 7 dni lub 50 dni ekspozycji (ED) w zależności co wystąpiło wcześniej:

- podczas leczenia eftrenakogiem alfa u 13,3% pacjentów odnotowano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych [1]–[6],
- najczęściej występującymi nieciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (odnotowanych u co najmniej 4 pacjentów) były: zapalenie nosogardzieli, infekcje wirusowe i gorączka [1]–[6].

Najistotniejsze wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności klinicznej eftrenonakogu alfa w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci do 12. roku życia (badanie o akronimie B-YOND [27]-[31]; mediana okresu obserwacji w chwili prezentowania wyników badania wynosiła 11,0 miesięcy [zakres: 2,7-13,9 miesięcy]):

- **mediana rocznego wskaźnika krwawień utrzymywała się na niskim poziomie** w obu grupach wiekowych pacjentów (pacjenci <6 lat i pacjenci od 6 do <12 lat), a **ogólna mediana rocznego wskaźnika krwawień samoistnych jak i samoistnych krwawień do stawów wynosiła 0,00** we wszystkich analizowanych schematach leczenia [27],
- **u żadnego z 23 pacjentów nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX** [27],
- w porównaniu do dawkowania stosowanego na końcu badania KIDS B-LONG u 70% pacjentów całkowita cotygodniowa dawka eftrenonakogu alfa nie zmieniła się lub została zmniejszona w czasie trwania badania B-YOND [27],
- **u 96% pacjentów nie zmieniono lub wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi profilaktycznymi wstrzyknięciami leku**, w tym u 4 pacjentów odstępy te wydłużono do 10 dni (3 pacjentów) lub 14 dni (1 pacjent) [27],
- w przypadku 95% epizodów krwawienia do opanowania krwawienia wystarczyło 1 lub 2 wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa [27].

Najistotniejsze wyniki dotyczące długoterminowej analizy profilu bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci do 12. roku życia (badanie o akronimie B-YOND [27]-[31]; mediana okresu obserwacji w chwili prezentowania wyników badania wynosiła 11,0 miesięcy [zakres: 2,7-13,9 miesięcy], a mediana okresu obserwacji liczona od momentu rozpoczęcia badania B-LONG KIDS wynosiła 21,9 miesięcy [zakres: 14,4; 25,4 miesięcy]):

- u 74% pacjentów raportowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego [27],
- 9% pacjentów zgłosiło występowanie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego [27],
- żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie zostało przez lekarza ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem i nie powodowało konieczności przerwania terapii [27],
- nie odnotowano żadnych poważnych reakcji alergicznych czy anafilaksji związanych z terapią eftrenonakogiem alfa oraz żadnych przypadków występowania zakrzepów czy zgonu u pacjentów [27].

Najistotniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej eftrenonakogu alfa w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci i dorosłych (badanie o akronimie B-LONG [7]-[26]); wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego około 52 tygodnie \pm 7 dni (kiedy u 53 pacjentów eftrenonakog alfa był podawany przez co najmniej 50 dni ekspozycji):

- **profilaktyczne podwanie eftrenonakogu alfa wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,001$) redukcją rocznego wskaźnika krwawień w porównaniu do wskaźnika ABR obserwowanego w grupie leczenia doraźnego** [11],
- u pacjentów, którzy stosowali profilaktykę eftrenonakogiem alfa, a przed rozpoczęciem badania otrzymywali leczenie doraźne konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia IX, mediana wskaźnika ABR była niższa w trakcie badania niż mediana ABR obserwowana w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (pacjenci stosujący cotygodniową profilaktykę: 2,5 vs. 23,0; pacjenci stosujący profilaktykę ze zindywidualizowanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku: 1,9 vs. 25,0), natomiast zmniejszenie mediany wskaźnika ABR nie było obserwowane u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie doraźne (17,7 vs. 18,0) [11],
- **w trakcie profilaktycznego podawania eftrenonakogu alfa u 23% pacjentów stosujących cotygodniową profilaktykę i u 42,3% pacjentów stosujących profilaktykę ze zindywidualizowanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, w trakcie badania nie wystąpiły żadne epizody krwawienia** [11],
- **u żadnego z pacjentów z prawidłowo przeprowadzonym testem na obecność inhibitorów nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX** [11],
- ponad 70% analizowanych odpowiedzi na leczenie eftrenonakogiem alfa w przypadku wystąpienia krwawienia w każdej grupie pacjenci ocenili jako doskonałe lub dobre [25], [26], natomiast ogólną odpowiedź na leczenie (PGA) lekarze ocenili jako doskonałą lub skuteczną w przypadku 98,9%, 99,2%, i 97,9% wizyt pacjentów odpowiednio z grupy stosującej

- cotygodniową profilaktykę, profilaktykę ze zindywidualizowanymi odstępami między kolejnymi wstrzyknięciami leku i leczenie doraźne [16],
- **w przypadku 90,4% epizodów krwawienia wystarczyło jedno wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa do opanowania krwawienia, a w przypadku 97,3% epizodów krwawienia jedno lub dwa wstrzyknięcia leku** [10], [11], [16],
 - profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa wiąże się z uzyskaniem poprawy jakości życia m in. w zakresie następujących domen kwestionariusza Haem-A-QoL: zdrowie fizyczne, samoocena, sport i czasu wolnego, leczenie oraz przyszłość [23], [25], [26],
 - **przed rozpoczęciem badania większość (69,2%) pacjentów otrzymywała preparat czynnika krzepnięcia IX dwa razy w tygodniu, natomiast w trakcie badania eftrenonakog alfa wstrzykiwany był co 1-2 tygodni co w przybliżeniu oznacza 30-50% redukcję tygodniowego zużycia leku w porównaniu do schematu stosowanego przed rozpoczęciem badania** [14],
 - wskaźnik ABR u pacjentów ze stawami docelowymi utrzymywał się na niskim poziomie w trakcie trwania badania, był również niski w porównaniu do wskaźnika ABR obserwowanego u pacjentów ze stawami docelowymi w czasie wcześniejszego leczenia rFIX [9],
 - u 22,7% pacjentów, u których występowały stawy docelowe przed rozpoczęciem badania nie obserwowano wystąpienia żadnego krwawienia do stawu w trakcie trwania badania B-LONG [20],
 - podanie eftrenonakogu alfa wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) wzrostem w zakresie pola powierzchni pod krzywą (AUC), średniego czasu pozostawania leku w organizmie (MRT) oraz czasu do uzyskania aktywności czynnika krzepnięcia IX na poziomie 3%, przy równoczesnym istotnym statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszeniem klirensu (CL) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX – nonakogu alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) [10],
 - w przypadku 85,7% z dużych zabiegów chirurgicznych jedno profilaktyczne okołoperacyjne wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa wystarczało do utrzymania hemostazy podczas okresu operacyjnego [12],
 - odpowiedź hemostatyczna podczas wszystkich dużych zabiegów operacyjnych została oceniona przez lekarza/chirurga jako doskonała (13/14 zabiegów) lub dobra (1/14 zabiegów) [12], [13], [18].

Najistotniejsze wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci i dorosłych (badanie o akronimie B-LONG [7]-[26]); wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego około 52 tygodnie \pm 7 dni (kiedy u 53 pacjentów eftrenonakog alfa był podawany przez co najmniej 50 dni ekspozycji):

- u 73,9% pacjentów odnotowano występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w czasie profilaktyki i leczenia doraźnego eftrenonakogiem alfa (nie włączając zdarzeń niepożądanych, które występowały podczas leczenia okołoperacyjnego) [11],
- najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi z częstością $\geq 5\%$) były: zapalenie nosogardzieli, grypa, bóle stawów, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, ale większość z nich została przez lekarzy oceniona jako niezwiązane lub mało prawdopodobne by były związane z leczeniem eftrenonakogiem alfa [11],
- u 10,9% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane, a jednego pacjenta (N=119) odnotowano jedno ciężkie działanie niepożądane określone jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem [11],
- nie obserwowano występowania żadnych naczyniowych zdarzeń zakrzepowych, ciężkich reakcji nadwrażliwości czy anafilaksji, ani żadnych zgonów w trakcie trwania badania [11],
- u 66,7% pacjentów, którzy stosowali eftrenonakog alfa w ramach leczenia okołoperacyjnego odnotowano co najmniej jedno nieciężkie zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*; TEAE) [25], [26],
- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w trakcie okresu okołoperacyjnego charakteryzowały się głównie łagodnym lub umiarkowanym nasileniem [12].

Najistotniejsze wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności klinicznej eftrenonakogu alfa w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci i dorosłych - badanie o akronimie B-YOND [27]-[31] (mediana okresu obserwacji w chwili prezentowania wyników

badania wynosiła 27,6 miesięcy [zakres: 3,2; 32,7 miesięcy], a mediana okresu obserwacji liczona od momentu rozpoczęcia badania B-LONG wynosiła 39,5 miesięcy [zakres: 8,1; 52,6 miesięcy]:

- mediana rocznego wskaźnika krwawień była niska u pacjentów stosujących profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa, a we wszystkich grupach stosujących profilaktykę mediana wskaźnika ABR wynosiła <1 dla krwawień samoistnych oraz krwawień samoistnych do stawów [28],
- w przypadku 87% krwawień do opanowania krwawienia wystarczyło 1. wstrzyknięcie leku, a w przypadku 97% krwawień 1. lub 2 wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa [28],
- u żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu B-YOND nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [28],
- odpowiedź hemostatyczną podczas operacji oceniono jako doskonałą w przypadku 85,7% dużych zabiegów chirurgicznych, u żadnego pacjenta nie obserwowano występowania krwawienia w czasie okresu pooperacyjnego czy w trakcie rehabilitacji [28].

Najistotniejsze wyniki dotyczące długoterminowego profilu bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci i dorosłych - badanie o akronimie B-YOND [27]-[31] (mediana okresu obserwacji w chwili prezentowania wyników badania wynosiła 27,6 miesięcy [zakres: 3,2; 32,7 miesięcy], a mediana okresu obserwacji liczona od momentu rozpoczęcia badania B-LONG wynosiła 39,5 miesięcy [zakres: 8,1; 52,6 miesięcy]:

- 76% pacjentów raportowało wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 23% pacjentów co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego,
- żaden z pacjentów nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, ale u 4 pacjentów stwierdzono wystąpienie działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem (1 ciężkie działanie niepożądane i 3 nieciężkie działania niepożądane) [28],
- nie stwierdzono występowania żadnych ciężkich reakcji nadwrażliwości ani naczyniowych zdarzeń zakrzepowych związanych z leczeniem eftrenonakogiem alfa [28],
- u 3 pacjentów (25%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie okresu okołoperacyjnego, a u jednego pacjenta (8,3%) w okresie okołoperacyjnym wystąpiły 2 ciężkie zdarzenia niepożądane, wszystkie te zdarzenia niepożądane zostały uznane przez lekarza za niezwiązane z zastosowanym leczeniem [29].

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (rFIX, nonakog alfa)

Najistotniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej rFIX (nonakog alfa) w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci <15 lat, przedstawione w prospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej (Wu i wsp. 2013 [47], Monahan i wsp. 2010 [53] i Shapiro i wsp. 2005 [51]).

Badanie Wu i wsp. 2013 [47]:

- obserwowana w badaniu całkowita redukcja krwawienia wyniosła 67,7%,
- w porównaniu do stosowanego przed rozpoczęciem badania leczenia doraźnego oraz profilaktyki obserwowana redukcja krwawienia wynosiła odpowiednio 78,6% i 47,8%,
- poprawę w zakresie życia codziennego obserwowano u 88,9% pacjentów,
- u jednego pacjenta (9,1%) wynik testu na obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX wykazał obecność inhibitorów na poziomie 0,6 jednostek Bethesda/ml [47].

Badanie Monahan i wsp. 2010 [53]:

- ogólna wartość rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w trakcie profilaktyki wynosiła 3,7, natomiast wskaźnik ABR wynosił 0,58 w przypadku krwawień samoistnych i 1,0 w przypadku krwawień do stawów,
- porównywalne wyniki obserwowano pomiędzy pacjentami stosującymi leczenie profilaktyczne raz w tygodniu, a pacjentami stosującymi profilaktykę dwa razy w tygodniu przy podobnych zakresach dawkowania - na podstawie

obserwowanej częstości krwawień przewidywano wystąpienie mniej niż 1. krwawienia samoistnego w ciągu roku u pacjentów stosujących jedno wstrzyknięcie leku w tygodniu jak i u pacjentów stosujących dwa wstrzyknięcia leku w tygodniu,

- w trakcie profilaktycznego podawania nonakogu alfa odnotowano 84% krwawień pourazowych, większość krwawień wystąpiła do innych miejsc niż stawy (73%) i miała miejsce w czasie >48 godzin po wstrzyknięciu leku (61%),
- do opanowania 89% krwawień wystarczyło 1. lub 2 wstrzyknięcia nonakogu alfa,
- do opanowania 83% (10/12) krwawień do stawów i 90,6% (29/32) krwawień do innych lokalizacji niż stawy wystarczyło ≤ 2 wstrzyknięcia leku,
- w 89% krwawień odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa oceniono jako doskonałą lub dobrą [53].

Badanie Shapiro i wsp. 2005 [51]:

- u pacjentów stosujących leczenie doraźne nonakogiem alfa prawie połowę (49,2%) krwawień stanowiły krwotoki do tkanek miękkich lub mięśni,
- w 75% krwawień do opanowania krwotoku wystarczyło jedno wstrzyknięcie leku,
- odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie nonakogu alfa w trakcie leczenia doraźnego oceniona została jako doskonała lub dobra w przypadku 94,1% analizowanych wstrzyknięć leku, jak również w przypadku 93% krwawień do stawów, 94% krwawień do tkanek miękkich/mięśni i 98% krwawień do innych miejsc odpowiedź na leczenie nonakogiem alfa została oceniona jako doskonała lub dobra,
- w przypadku profilaktyki, 91,3% odpowiedzi na leczenie zostało określonych jako doskonałe wskazując, że profilaktyczne podawanie leku praktycznie całkowicie zapobiega samoistnym krwawieniom w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego,
- odsetek doskonałych odpowiedzi na leczenie był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących 2 lub więcej wstrzyknięcia leku w tygodniu (94,1%) niż w grupie stosującej jedno wstrzyknięcie nonakogu alfa w tygodniu (84,9%),
- w przypadku leczenia okołoperacyjnego odpowiedź na leczenie oceniono jako doskonałą lub dobrą w 96,7% wstrzyknięć leku, a utrata krwi określona została jako ≤ 5 ml lub minimalna w trakcie większości zabiegów operacyjnych (26/30 zabiegów; 87%) [51].

Najistotniejsze wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa rFIX (nonakog alfa) w leczeniu hemofilii B w populacji dzieci <15 lat, przedstawione w prospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej (Wu i wsp. 2013 [47], Monahan i wsp. 2010 [53] i Shapiro i wsp. 2005 [51]).

Badanie Wu i wsp. 2013 [47]:

- w trakcie trwania badania u żadnego pacjenta nie odnotowano żadnych przypadków anafilaksji [47].

Badanie Monahan i wsp. 2010 [53]:

- odnotowano wystąpienie 2 działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (u 2 pacjentów - 8%) – jeden przypadek łagodnej wysypki i jeden przypadek reakcji alergicznej, która później okazała się być związana z występowaniem niskiego miana inhibitorów czynnika krzepnięcia IX (pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX),
- odnotowano dwa przypadki (u 8% pacjentów) działań niepożądanych charakterystycznych dla hemofilii B – łagodne krwaki na skórze, które zostały uznane za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem,
- u żadnego z pacjentów nie raportowano wystąpienia zakrzepicy w trakcie trwania badania,
- nie obserwowano istotnych klinicznie zmian względem wartości początkowych w zakresie czynności życiowych, aktywności fizycznej czy wyników rutynowych testów laboratoryjnych (badania biochemiczne osocza i krwi),
- nie stwierdzono żadnych infekcji wirusowych w trakcie badania,
- u jednego pacjenta (u którego występowały inhibitory czynnika krzepnięcia IX) odnotowano pozytywny wynik testu ELISA na obecność przeciwciał anti-FIX [53].

Badanie Shapiro i wsp. 2005 [51]:

- u 17% pacjentów odnotowano łącznie wystąpienie 22 zdarzeń niepożądanych,
- u 5 (7,9%) pacjentów wystąpiło 8 potencjalnych reakcji alergicznych w ciągu 48 godzin od wstrzyknięcia leku - u dwóch z tych pacjentów stwierdzono obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX,
- większość działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem,
- nie odnotowano żadnych zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie okołoperacyjne nie wystąpiło żadne istotne klinicznie działanie niepożądane, które uznano by za definitywnie związane z zastosowanym leczeniem,
- nie odnotowano żadnych powikłań zakrzepowych związanych z zastosowanym leczeniem [51].

Wyniki z pozostałych zidentyfikowanych badań dotyczące zastosowania komparatora (nonakogu alfa) w mieszanej populacji pacjentów (populacja dzieci i dorosłych), a więc w populacji nieadekwatnej do wnioskowanej zostały omówione w zasadniczej części niniejszej analizy.

Wnioski z zestawienia danych dla interwencji wnioskowanej i komparatora na podstawie przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa w populacji pacjentów w wieku <15 lat z hemofilią B

W ramach niniejszej analizy klinicznej podjęto decyzję o zestawieniu danych z poszczególnych badań (bez oceny ilościowych wskaźników różnic), ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego eftrenonakogu alfa względem komparatora – nonakogu alfa. Zestawienie danych w formie tabelarycznej opracowano dla badań dotyczących populacji pediatrycznej (do 15. roku życia). Pozostałe badania, które dotyczyły efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa w populacji mieszanej (dzieci i dorośli) pacjentów z hemofilią B zostały przedstawione w zasadniczej części analizy.

Na podstawie przedstawionego zestawienia danych można stwierdzić, że:

- podczas stosowania terapii eftrenonakogiem alfa wskaźnik ABR był niższy (mediana 1,09 w przypadku dzieci w wieku <6 lat i 2,13 w przypadku dzieci w wieku 6-12 lat) [5], [6] niż podczas leczenia nonakogiem alfa [53] (średni ABR 3,7), w analizowanych okresach obserwacji,
- doskonałą lub dobrą odpowiedź na leczenie w przypadku wystąpienia krwawienia obserwowano w przypadku porównywalnego odsetka krwawień (około 90%) podczas leczenia eftrenonakogiem alfa jak i nonakogiem alfa [5], [6], [51], [53],
- **u żadnego z pacjentów stosujących leczenie eftrenonakogiem alfa nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [5], [6], podczas gdy w czasie terapii nonakogiem alfa u niektórych pacjentów obserwowano występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [47], [51], [53].**

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [58], [59], [60], [62], [63], [64], [65] świadczą o dobrej skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa), co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej. Wskazują również na możliwą przewagę eftrenonakogu alfa nad innymi czynnikami krzepnięcia krwi stosowanymi w leczeniu pacjentów z hemofilią B. Wyniki uzyskane w zidentyfikowanych analizach farmakokinetycznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorem [63], [64] sugerują, że: eftrenonakog alfa charakteryzuje się lepszym profilem farmakokinetycznym (3-krotnie dłuższy okres półtrwania, większe pole powierzchni pod krzywą – AUC, dłuższy średni czas pozostawania leku w organizmie –MRT, większy średni przyrostowy stopień poprawy – IR oraz 2,3-krotna redukcja klirensu) niż nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) [63]. Co więcej, wykazano, że **profilaktyczne stosowanie**

eftrenonakogu alfa może pozwolić na ograniczenie częstości wstrzyknięć leku w porównaniu do leczenia konwencjonalnym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (nonakog alfa), co ma szczególne znaczenie zwłaszcza w terapii małych dzieci [63]. Ponadto, stwierdzono długotrwałą poprawę w zakresie formowania skrzepu przy zachowaniu niskiego klirensu po zastosowaniu rFIXFc (eftrenonakog alfa) w porównaniu do rFIX (BeneFIX®) [64]. Również wyniki analiz post-hoc potwierdzają efektywność kliniczną eftrenonakogu alfa w leczeniu pacjentów z ciężką hemofilią B [58], [59], [60], [62] i wskazują, że leczenie eftrenonakogiem alfa pozwala na znaczne zmniejszenie częstości wstrzyknięć leku jak i jego zużycia, i równocześnie wiąże się z większym prawdopodobieństwem utrzymania aktywności czynnika krzepnięcia IX powyżej 1 j.m./dL i mniejszej częstości krwawień w porównaniu do leczenia profilaktycznego konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia IX [59]. Co więcej, wykazano również, że przejście do leczenia rFIXFc jest bezpieczne i około połowa pacjentów po zmianie stosowanego leczenia nie wróciła już do leczenia konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia [65].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Na podstawie badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [84], [86] można wnioskować, że **rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa**. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi są: bóle głowy, drętwienie w okolicach ust oraz uropatia zaporowa [84], [86].

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów zidentyfikowanych **opracowań (badań) wtórnych** [87]- [96], w których przedstawiono zestawienia danych z pierwotnych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej, wskazują, że **rutynowa profilaktyka z zastosowaniem eftrenonakogu alfa może skutkować niższym rocznym wskaźnikiem krwawień niż w przypadku innych produktów rFIX**. Ponadto, mniej uciążliwe wymagania odnośnie dawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w porównaniu z innymi rFIX potencjalnie mogą przyczynić się do polepszenia stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance/adherence*) przez pacjentów, a co za tym idzie, wyższej skuteczności klinicznej terapii [87]-[96].

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc charakteryzuje się dobrą skutecznością i profilem bezpieczeństwa w terapii pacjentów chorych na hemofilię B. Również rekombinowany czynnik krzepnięcia (nonakog alfa) jest skuteczny w zatrzymywaniu krwawień oraz w zapobieganiu im w terapii profilaktycznej. **Najistotniejszą przewagą interwencji wnioskowanej (rFIXFc; eftrenonakog alfa) w porównaniu z wybranym komparatorem jest możliwość zmniejszenia dawkowania podczas profilaktyki, co jest szczególnie wskazane w terapii małych dzieci chorych na hemofilię B i co stanowi istotę oraz cel połączenia rekombinowanego czynnika FIX z białkiem fuzyjnym Fc, jak również przekłada się na zmniejszenie kosztów terapii. Leczenie eftrenonakogiem alfa wiąże się ze zmniejszeniem rocznego wskaźnika krwawień w porównaniu do konwencjonalnych czynników krzepnięcia oraz pozwala na stosowanie rzadszych infuzji dożylnych (raz w tygodniu, a nawet raz na 10 dni w porównaniu z najczęściej stosowanym schematem co 3-4 dni w przypadku rekombinowanych czynników krzepnięcia).** Stosowanie rzadszych infuzji eftrenonakogu alfa, a co za tym idzie mniejsze ryzyko pominięcia dawki przez chorego w porównaniu do terapii nonakogiem alfa potencjalnie może przekładać się na lepsze stosowanie się do zaleceń i przestrzeganie schematu leczenia przez pacjentów. Istotną kwestię stanowi też brak przypadków rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Alprolix® (rekombinowany czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc; rFIXFc; eftrenonakog alfa; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; rFIX) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [136], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [137] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [138].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [136] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., J.K.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD),*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),*
- *European Medicines Agency (EMA),*
- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniach 10.11.-14.11.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2016). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., J.K.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 10.11.-13.11.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2016 rok). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nieleczone czynnikami osoczo pochodnymi,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Alprolix[®] (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc - rFIXFc,

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Alprolix® [84]),

- komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): rekombinowany czynnik krzepnięcia IX – nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX® podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL BeneFIX® [135]),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona jako: częstość krwawień, liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, roczny wskaźnik krwawień, ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po wstrzyknięciu leku w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali odpowiedzi na leczenie, ogólna ocena lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*; PGA) odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia, roczne zużycie leku, liczba dni od ostatniego wstrzyknięcia leku do wystąpienia krwawienia w trakcie leczenia profilaktycznego, liczba wstrzyknięć leku konieczna do opanowania krwawienia, łączna dawka leku potrzebna do opanowania jednego krwawienia, odpowiedź na leczenie okołoperacyjne, liczba dawek leku potrzebna do opanowania jednego krwawienia, nasilenie bólu oceniane za pomocą wizualnej skali analogowej w trakcie trwania krwawienia, redukcja częstości krwawień, skuteczność hemostatyczna, utrata krwi podczas zabiegu, indukcja tolerancji immunologicznej (ITI), poziom inhibitora po zakończeniu indukcji tolerancji immunologicznej, maksymalny poziom inhibitora w trakcie indukcji tolerancji immunologicznej, czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej, liczba skutecznych indukcji tolerancji immunologicznej, jakość życia) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, istotnych klinicznie nieprawidłowości w zakresie czynności życiowych, aktywności fizycznej oraz w wynikach testów laboratoryjnych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowiły dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nieleczone czynnikami osoczo pochodnymi,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa (rFIXFc) względem wybranego komparatora – nonakogu alfa (rFIX),

- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa (rFIXFc) względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej), do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań/zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań/zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań/zdarzeń niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.G., J.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGDNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [136].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [142]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach). Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej poszczególnych pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [143].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [136]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące

badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [144].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analzy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [145], [146]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej wartości [147].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 14.13.

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (M.G., J.K.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*)).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędą standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględno – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [139].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/WMD/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie

wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) z wybranym aktywnym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [138]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDIQRect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (zapobieganie krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [140].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dzieci (do 18. roku życia) z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczone czynnikami osoczopochodnymi.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc; produkt leczniczy Alprolix®, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Alprolix® [84]).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi rekombinowany czynnik krzepnięcia IX – nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX® podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL BeneFIX® [135]).

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - częstość krwawień,
 - liczba krwawień,
 - liczba pacjentów z krwawieniami,
 - roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate; ABR*),
 - ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po wstrzyknięciu leku w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali odpowiedzi na leczenie,
 - ogólna ocena lekarza (ang. *Physician's Global Assessment; PGA*) odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia,
 - roczne zużycie leku,
 - liczba dni od ostatniego wstrzyknięcia leku do wystąpienia krwawienia w trakcie leczenia profilaktycznego,
 - liczba wstrzyknięć leku konieczna do opanowania krwawienia,
 - łączna dawka leku potrzebna do opanowania jednego krwawienia,
 - odpowiedź na leczenie okołooperacyjne,
 - liczba dawek leku potrzebna do opanowania jednego krwawienia,
 - nasilenie bólu oceniane za pomocą wizualnej skali analogowej w trakcie trwania krwawienia,
 - redukcja częstości krwawień,
 - skuteczność hemostatyczna,
 - utrata krwi podczas zabiegu,
 - jakość życia,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych,

- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
- zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- inhibitorów czynnika krzepnięcia IX,
- istotnych klinicznie nieprawidłowości w zakresie czynności życiowych, aktywności fizycznej oraz w wynikach testów laboratoryjnych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (M.G., J.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania analizowanej interwencji (rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa) oraz komparatora (nonakog alfa) w leczeniu chorych na hemofilię B.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Badania eksperymentalne			
Dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B (poziom endogennego czynnika krzepnięcia IX ≤ 2 j. m./dL), wcześniej leczone czynnikami IX.	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa	-	KIDS B-LONG [1]–[6]
Pacjenci z ciężką hemofilią B w wieku ≥ 12 lat, wcześniej leczeni innymi preparatami czynnika krzepnięcia IX.	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa	-	B-LONG [7]–[26]
Przedłużona faza badań (ang. <i>extension study</i>) KIDS B-LONG i B-LONG			
Pacjenci z ciężką hemofilią B, którzy ukończyli udział w badaniu B-LONG lub KIDS B-LONG.	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa	-	[27]–[31]
Badania z randomizacją			
Pacjenci z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii B (nie podano wieku pacjentów, ani czy byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX).	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)	-	[32]–[33]
Pacjenci płci męskiej w wieku 6-65 lat z umiarkowanie ciężką lub ciężką postacią hemofilii B (aktywność czynnika krzepnięcia IX ≤ 2%), u których występowało co najmniej 12 epizodów krwawienia (w tym ≥ 6 krwawień do przestrzeni stawowych) w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie (nie podano informacji czy pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, ale pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne czynnikami krzepnięcia IX byli wykluczani z udziału w badaniu).			[34]–[38]
Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej (FIX ≤ 2%) hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX (przez co najmniej 150 dni ekspozycji) i u których nie odnotowano przypadku występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.			[39]
Prospektywne badania eksperymentalne jednoramienne			
Pacjenci w wieku ≥ 6 lat z łagodną, umiarkowaną lub ciężką hemofilią B wcześniej stosujący zastępczą terapię czynnikami krzepnięcia IX.			[48]–[50]
Pacjenci z ciężką (FIX < 1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (FIX 1-3 j.m./dL) hemofilią B wcześniej nieleczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX w wieku 0-14 lat.			[51]
Pacjenci w wieku 4-56 lat z ciężką (FIX < 1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (FIX: 1-5 j.m./dL) hemofilią B, wcześniej leczeni osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia IX.			[52]

Dzieci w wieku <6 lat chore na ciężką postać hemofilii B (aktywność FIX<1%), u których nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.			[53]	
Pacjenci w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej (FIX≤2%) hemofilią B, u których występowało co najmniej 12 krwawień w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie, a pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX przez co najmniej 100 dni ekspozycji.			[54]–[56]	
Pacjenci w wieku ≥12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B (aktywność FIX≤2%), wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX przez co najmniej 150 dni ekspozycji.			[57]	
Prospektywne badania opisowe				
Pacjenci z hemofilią B (nie podano wieku pacjentów), pochodzący z Japonii stosujący leczenie nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX®), zarówno leczeni jak i nieleczeni wcześniej (przed rozpoczęciem badania) rFIX.	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)		[40]–[41]	
Pacjenci z hemofilią B (zarówno dzieci jak i dorośli) skierowani do leczenia rFIX (nonakog alfa w formie oryginalnej lub reformuowanej), do badania włączano zarówno pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX.			[42]–[44]	
Pacjenci (zarówno dzieci jak i dorośli) z hemofilią B (pacjentów włączano niezależnie od nasilenia choroby) leczeni nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) niezależnie od stosowanego schematu leczenia (włączano zarówno pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX).			[45]–[46]	
Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B stosujące leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) w niskiej dawce (1 pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX).			[47]	
Populacja		Interwencja		Referencja
Badania o niższej wiarygodności				
Pacjenci chorzy na hemofilię B	Analizy <i>post-hoc</i>	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa	[58], [59], [60], [61], [62]	
		Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)	[74], [75], [76]	
	Analizy farmakokinetyczne	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa vs. rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)	[63], [64]	
		Porównawcze badanie terenowe	Ocena przydatności dostępnych jednostopniowych testów krzepliwości oraz narzędzi wykorzystywanych do ceny aktywności rFIXFc w próbkach krwi.	[67]
	Badania eksperymentalne	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)		[68]
			[70] (badanie omówione w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności ponieważ w badaniu brali udział pacjenci niezależnie od nasilenia choroby, a samo badanie dotyczyło jedynie leczenia okołoperacyjnego a nie profilaktyki krwawień)	
	Z grupą kontrolną – retrospektywne	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)	[77]	
	Bez grupy kontrolnej – retrospektywne	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa	[65], [66]	
Badanie prospektywne opisowe	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)	[69], [71]–[72], [73]		
Opis przypadku	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)	[78], [79]		

		alfa)	
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)			
Pacjenci z udokumentowaną medycznie diagnozą hemofilii A lub B.	Badanie nieopublikowane	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa	[80]
Pacjenci w wieku <18 lat z hemofilią B nieleczeni wcześniej innymi czynnikami krzepnięcia IX.			[81]-[82]
Pacjenci w wieku co najmniej 12 lat z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A lub B.			[83]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z hemofilią B	EMA (ChPL, EPAR)	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa	[84], [85]
	Raporty FDA		Brak
	Raporty <i>Health Canada</i>		[86]
	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne)		Brak
	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> , <i>URPL</i>	-	Brak
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z hemofilią (nie sprecyzowano)	Przeglądy systematyczne	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa	[92], [93], [94]
Pacjenci z hemofilią B			[96]
Pacjenci z ciężką hemofilią A i B			[95]
Dorośli i dzieci z ciężką hemofilią B, wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia	[87]		
Dorośli i dzieci z hemofilią B, wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia	[88]-[89], [90]		
Pacjenci z ciężką hemofilią A i B	Przegląd systematyczny z modelowaniem		[91]

5. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B w wieku do 18. roku życia.



5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFTRENOKOGU ALFA (PRODUKT LECZNICZY ALPROLIX®, REKOMBINOWANY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC) W ZAPOBIEGANIU KRWAWIENIOM U CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII B W WIEKU DO 18. ROKU ŻYCIA

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa badania dotyczące zastosowania technologii wnioskowanej - rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakog alfa w leczeniu pacjentów chorych na hemofilię B (badanie o akronimie B-LONG KIDS [1]–[6] i B-LONG [7]–[26]). Ponadto odnaleziono badanie o akronimie B-YOND stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) badań B-LONG KIDS i B-LONG [27]–[31]. Zidentyfikowano również 13 badań dotyczących zastosowania komparatora - rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX) – nonakog alfa: 3 badania z randomizacją (badanie Andreeva i wsp. 2015 [32]–[33], badanie Valentino i wsp. 2014 [34]–[38], badanie Lambert i wsp. 2007 [39]) i 10 badań prospektywnych (eksperymentalnych jednoramiennych lub opisowych): badanie Amano i wsp. 2014 [40]–[41], badanie Berntrop i wsp. 2012 [42]–[44], badanie Laws i wsp. 2011 [45]–[46], badanie Wu i wsp. 2013 [47], badanie Yang i wsp. 2012 [48]–[50], badanie Shapiro i wsp. 2005 [51], badanie Roth i wsp. 2001 [52], badanie Monahan i wsp. 2011 [53], badanie Kavakli i wsp. 2016 [54]–[56] i badanie KorthBradley i wsp. 2016 [57]).

W ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym aktywnym komparatorem (nonakogiem alfa), jak również badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy powyższymi opcjami terapeutycznymi (ze względu na brak wspólnego komparatora za pomocą którego można by porównać analizowane interwencje). Należy jednak zaznaczyć, że zidentyfikowano badania, które przedstawiają porównanie bezpośrednie profilu farmakokinetycznego interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym) z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (nonakog alfa), wybranym na aktywny komparator.

W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy klinicznej podjęto decyzję o zestawieniu danych z poszczególnych badań dotyczących interwencji wnioskowanej oraz wybranego aktywnego komparatora bez ilościowych wskaźników różnic pomiędzy nimi. Zidentyfikowane badania przedstawiono w podziale na badania dotyczące populacji dzieci do 18. roku życia oraz populacji mieszanej uwzględniającej zarówno dzieci jak i dorosłych.

Ze względu na fakt, że zidentyfikowane badania dotyczące eftrenonakogu alfa różniły się istotnie w zakresie analizowanej populacji pacjentów (populacja dzieci do 18. roku życia w badaniu B-LONG KIDS

[1]–[6] oraz populacja mieszana uwzględniająca dzieci i dorosłych w badaniu B-LONG [7]–[26]) oraz konstrukcji badania (w badaniu B-LONG [7]–[26] analizowano poza schematem cotygodniowego podawania profilaktycznego również dodatkowe schematy leczenia, nie uwzględnione w badaniu B-LONG KIDS [1]–[6]) nie było możliwości przeprowadzenia agregacji wyników badań w których stosowano eftrenonakog alfa. Również w przypadku badań dotyczących komparatora (nonakog alfa) przeprowadzenie meta-analizy wyników było nie możliwe ze względu na istotne różnice pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami pod względem: analizowanej populacji, stosowanych schematów leczenia i dawek leku, analizowanych okresów obserwacji, jakości raportowanych wyników (część badań opisana jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych), metodologii badań (badania RTC, badania prospektywne, badanie obserwacyjne kohortowe) oraz definiowania punktów końcowych.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFTRENOKOGU ALFA (PRODUKT LECZNICZY ALPROLIX®, REKOMBINOWANY CZYNNIK KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC) W ZAPOBIEGANIU KRWAWIENIOM U CHORYCH NA CIĘŻKĄ POSTAĆ HEMOFILII B W WIEKU DO 12. ROKU ŻYCIA

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno otwarte (ang. *open label*), wielośrodkowe badanie III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) – eftrenonakogu alfa, stosowanego w leczeniu dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B – badanie o akronimie KIDS B-LONG opisane w 6 referencjach pierwotnych [1]–[6]: 3 abstrakty konferencyjne [1], [2], [3] (w referencji [3] przedstawiono wyniki zarówno badania KIDS B-LONG jak i B-LONG), 1 raport od Zamawiającego [4] i 2 publikacje stanowiące dane z rejestru [5], [6]. Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania B-YOND [27]–[31] dotyczącego długoterminowego stosowania eftrenonakogu alfa u dzieci w wieku < 12. roku życia, biorących wcześniej udział w badaniu KIDS B-LONG oraz młodzieży i dorosłych biorących wcześniej udział w badaniu B-LONG [7]–[26]. W niniejszym rozdziale z wyników przedstawionych w badaniu B-YOND [27]–[31] wyekstrahowano jedynie dane dotyczące długoterminowego stosowania eftrenonakogu alfa u dzieci w wieku < 12. roku życia.

W badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6] wzięli udział pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B (endogenna aktywność czynnika krzepnięcia IX ≤ 2 j.m./dL), leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia IX (pacjenci, którzy stosowali leczenie czynnikami krzepnięcia IX [produkt leczniczy BeneFIX®, Haemosolvex® lub Alphanine®]) przez co najmniej 50 dni ekspozycji [ang. *exposure day*; ED – definiowany jako 24-godzinny okres, w czasie którego dany czynnik krzepnięcia był podawany raz lub więcej razy]). Uczestników podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowili pacjenci w wieku <6. lat (N=15), natomiast grupa II to chorzy w wieku od 6 do <12 lat (N=15). Badanie ukończyło 13 pacjentów z I grupy wiekowej i 14 pacjentów z II grupy wiekowej. Wyniki badania odnoszą się do

okresu obserwacji wynoszącego 50 tygodni \pm 7 dni lub wynoszącego 50 dni ekspozycji (ED) w zależności co wystąpiło wcześniej. Przed rozpoczęciem badania (28 ± 7 dni przed pierwszym dniem właściwej fazy badania) pacjenci otrzymali pojedyncze wstrzyknięcie stosowanego wcześniej czynnika krzepnięcia IX w dawce 50 j.m./kg. Po upływie okresu wymywania uprzednio stosowanego leku z organizmu, w 1. dniu właściwej fazy badania wszyscy pacjenci otrzymali pojedyncze wstrzyknięcie dożylnie eftrenonakogu alfa w dawce 50 j.m./kg. Po zebraniu próbek krwi na potrzeby analizy farmakokinetycznej wszyscy pacjenci rozpoczęli profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa dożylnie w dawce 50-60 j.m./kg raz w tygodniu. W oparciu o dostępne dane farmakokinetyczne dla danego pacjenta oraz obserwację występowania krwawień, stosowana dawka leku mogła być zwiększana lub zmniejszana stopniowo o 10 j.m./kg, maksymalna dawka leku mogła wynosić 100 j.m./kg. Częstotliwość podawania leku również mogła być zwiększona do maksymalnie dwóch wstrzyknięć w tygodniu. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakogu alfa (N=30) [1]–[6]. Zastosowane w omawianym badaniu dawki eftrenonakogu alfa były zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alprolix[®] [84].

W badaniu zaplanowano również porównanie profilu farmakokinetycznego stosowanych uprzednio czynników krzepnięcia IX z eftrenonakogiem alfa u pacjentów w każdej z grup wiekowych, jeszcze przed rozpoczęciem profilaktyki eftrenonakogiem alfa. Pacjenci przed rozpoczęciem terapii eftrenonakogiem alfa przyjmowali: rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa – produkt leczniczy BeneFIX[®]) lub osoczowy czynnik krzepnięcia IX (produkt leczniczy Haemosolvex[®] lub Alphanine[®]). Oceny profilu farmakokinetycznego wcześniej stosowanych preparatów FIX dokonywano po 96-godzinnym okresie wymywania, po którym dany lek z grupy FIX stosowany podczas wcześniejszej terapii przez pacjenta podawano w dawce 50 j.m./kg. Po kolejnym okresie wymywania (wynoszącym również 96 godzin) dokonywano oceny farmakokinetycznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc - eftrenonakogu alfa (rFIXFc) stosowanego w dawce 50 j.m./kg.

W badaniu B-YOND [27]–[31] wzięli udział pacjenci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B, leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia IX, którzy ukończyli udział w badaniu KIDS B-LONG, oraz chorzy którzy ukończyli badanie o akronimie B-LONG, opisane szczegółowo w rozdziale 5.2. Badanie B-YOND nie zostało jeszcze zakończone, koniec badania planowany jest na grudzień 2018 roku. W chwili opublikowania wstępnych wyników badania (17 października 2014) 23 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu KIDS B-LONG brało udział w badaniu B-YOND (w tym 9 pacjentów w wieku <6 lat i 14 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat), z czego w momencie prezentacji wyników 2/23 pacjentów zakończyło już udział, a 21/23 kontynuowało udział w badaniu B-YOND. Mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu B-YOND w chwili prezentacji wyników wynosiła 11 miesięcy [zakres:

2,7-13,9 miesięcy]. Mediana czasu leczenia i obserwacji eftrenonakogiem alfa pacjentów od początku badania KIDS B-LONG do momentu prezentacji wyników badania B-YOND wyniosła 21,9 miesięcy (zakres: 14,4–25,4 miesięcy), a mediana skumulowanych dni ekspozycji (ED) na eftrenonakog alfa wynosiła 94 (IQR: 87–106). W trakcie trwania badania B-YOND pacjenci stosowali jeden z 3 schematów leczenia eftrenonakogiem alfa: zindywidualizowane leczenie profilaktyczne (100 j.m./kg co 8-16 dni) – 5 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat; cotygodniowe leczenie profilaktyczne (20-100 j.m./kg co 7 dni) – 9 pacjentów w wieku <6 lat i 10 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat; zmodyfikowane leczenie profilaktyczne (w przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali optymalnego dawkowania leku przy zastosowaniu zindywidualizowanego lub cotygodniowego leczenia profilaktycznego) – 1 pacjent w przedziale wiekowym od 6 do <12 lat. Pacjenci mogli zmieniać stosowany schemat leczenia na etapie włączenia do badania oraz w każdym momencie trwania przedłużonej fazy badania [27]. Zastosowane w omawianym badaniu dawki eftrenonakogu alfa były zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alprolix® [84]. Wyniki badania B-YOND [27]–[31] dotyczące dzieci, które brały udział w badaniu KIDS B-LONG przedstawiono w dwóch abstraktach konferencyjnych [27], [29].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach KIDS B-LONG [1]–[6] oraz B-YOND [27]–[31] włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6] oraz B-YOND [27]–[31].

Punkt końcowy	Badanie	
	KIDS B-LONG [1]–[6]	B-YOND [27]
Skuteczność kliniczna		
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (oznaczany przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni).	+ [główny punkt końcowy badania] Okres obserwacji: 50 tygodni \pm 7 dni lub 50 dni ekspozycji	+ [główny punkt końcowy badania]
Roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>; ABR) = (liczba krwawień/liczba dni w trakcie okresu skuteczności)*365,25; okres skuteczności rozpoczynał się pierwszą profilaktyczną dawką leku, a kończył ostatnią dawką.	+	+ (nie podano szczegółowej definicji punktu końcowego)
Roczny wskaźnik samoistnych krwawień do stawów = (liczba samoistnych krwawień do stawów/liczba dni w trakcie okresu skuteczności)*365,25; okres skuteczności rozpoczynał się pierwszą profilaktyczną dawką leku, a kończył ostatnią dawką.	+	+ (nie podano szczegółowej definicji punktu końcowego)
Roczny wskaźnik krwawień pourazowych.	-	+
Roczna całkowita liczba dni ekspozycji (ED) na jednego pacjenta (dzień ekspozycji definiowany jako 24-godziny okres, w trakcie którego podawano lek).	-	+

5.1. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B w wieku do 12. roku życia.



Punkt końcowy	Badanie	
	KIDS B-LONG [1]–[6]	B-YOND [27]
Ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa przez jednego pacjenta.	-	+
Ogólna ocena lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i> ; PGA) odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia oceniana za pomocą 4-punktowej skali: doskonała; skuteczna, częściowo skuteczna, nieskuteczna.	+	+
Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana przez pacjenta po wstrzyknięciu eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali: doskonała; dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi.	+	+
Ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa w zależności od przyczyny podania leku (leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne krwawienia, inne) = całkowite zużycie leku w trakcie okresu skuteczności/liczba dni w trakcie okresu skuteczności)*365,25.	+	-
Liczba dni od ostatniego wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa do wystąpienia samoistnego krwawienia.	+	-
Całkowita dawka eftrenonakogu alfa potrzebna do zahamowania krwawienia.	+	-
Profil farmakokinetyczny (C_{max} -maksymalne stężenie leku w osoczu; $t_{1/2}$ - okres półtrwania; Cl- klirens; Vd – objętość dystrybucji; MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie; IQR – średni przyrostowy stopień poprawy; DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika IX od czasu/dawkę).	+	-
Profil bezpieczeństwa		
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)	+ (występujące w trakcie leczenia - ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; TEAE)	+
Nieciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>other adverse events</i>)	+ (występujące w trakcie leczenia - ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; TEAE)	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH NA HEMOFILIĘ B W WIEKU DO 12. ROKU ŻYCIA

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa z badania KIDS B-LONG [1]–[6] przedstawiono głównie w oparciu o dane z rejestrów badań klinicznych [5], [6] oraz jednego abstraktu konferencyjnego [3] (w którym oprócz wyników badania KIDS B-LONG przedstawiono również wyniki badania B-LONG). W abstrakcie konferencyjnym [2] przedstawiono jedynie charakterystykę badania B-LONG, a w referencji [1] wyniki analizy profilu farmakokinetycznego eftrenonakogu alfa.

Tabela 3. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat n(%) [95%CI]	Grupa od 6 do <12 lat n(%) [95%CI]	Wszyscy pacjenci n(%) [95%CI]
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX	Odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora w okresie obserwacji ≥ 50 ED	[5], [6]	0 (0,0%) [0; 30,85] N=10	0 (0,0%) [0; 23,16] N=13	0 (0,0%) [0; 14,25] N=23
	Odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora niezależnie od długości okresu obserwacji		0 (0,0%) [0; 21,8] N=15	0 (0,0%) [0; 21,8] N=15	0 (0,0%) [0; 11,57] N=30

ED- dzień ekspozycji; dane przedstawione dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę czynnika krzepnięcia IX przed rozpoczęciem badania lub co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa w trakcie trwania badania.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że **podczas stosowania eftrenonakogu alfa u żadnego z pacjentów nie obserwowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX** w analizowanym okresie obserwacji [5],[6].

Tabela 4. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień (ABR); populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=15	Grupa od 6 do <12 lat N=15	Wszyscy pacjenci N=30
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w przeliczeniu na jednego pacjenta – mediana [IQR]		[4], [5], [6]	1,09 [0,0; 2,9]	2,13 [0,0; 4,17]	1,97 [0,0; 3,13]
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w przeliczeniu na jednego pacjenta – średnia (SD)			1,72 (1,93)	2,80 (3,17)	2,26 (2,64)
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) samoistnych do stawów – mediana [IQR]			0,00 [0,00; 1,20]	0,00 [0,00; 2,20]	Bd
Roczny wskaźnik krwawień - liczba epizodów krwawień/rok – n(%)	0	[4]	6 (40,0%)	4 (26,7%)	10 (33,3%)
	>0-5		7 (46,7%)	9 (60,0%)	16 (53,3%)
	>5-10		2 (13,3%)	2 (13,3%)	4 (13,3%)
	>10-20		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	>20		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w przeliczeniu na jednego pacjenta - ostatnie 3 miesiące badania – mediana [IQR]		[4]	0,00 [0,00; 4,01] N=13	0,00 [0,00; 4,01] N=15	0,00 [0,00; 4,01] N=28
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w przeliczeniu na jednego pacjenta - ostatnie 6 miesięcy badania – mediana [IQR]			2,00 [0,00; 3,99] N=11	2,00 [0,00; 3,99] N=14	2,00 [0,00; 3,99] N=25
Roczny wskaźnik krwawień samoistnych – mediana [IQR]			0,00 [0,00; 1,09]	0,00 [0,00; 2,09]	0,00 [0,00; 1,16]
Roczny wskaźnik krwawień pourazowych –			0,00 [0,00; 2,22]	0,00 [0,00; 2,21]	0,53 [0,00; 2,21]

5.1. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B w wieku do 12. roku życia.



Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=15	Grupa od 6 do <12 lat N=15	Wszyscy pacjenci N=30
mediana [IQR]					
Roczny wskaźnik krwawień do stawów – mediana (zakres)	Ogółem		0,00 (0,0; 2,3)	1,06 (0,0; 8,7)	0,00 (0,0; 8,7)
	Samoistne		0,00 (0,0; 1,2)	0,00 (0,0; 2,2)	0,00 (0,0; 2,2)
	Pourazowe		0,00 (0,0; 1,2)	0,00 (0,0; 8,7)	0,00 (0,0; 8,7)
Roczny wskaźnik krwawień do mięśni – mediana (zakres)	Ogółem		0,00 (0,0; 1,9)	0,00 (0,0; 3,1)	0,00 (0,0; 3,1)
	Samoistne		0,00 (0,0; 1,9)	0,00 (0,0; 1,1)	0,00 (0,0; 1,9)
	Pourazowe		0,00 (0,0; 1,1)	0,00 (0,0; 2,1)	0,00 (0,0; 2,1)
Roczny wskaźnik krwawień wewnętrznych – mediana (zakres)	Ogółem		0,00 (0,0; 3,4)	0,00 (0,0; 1,2)	0,0 (0,0; 3,4)
	Samoistne		0,00 (0,0; 2,9)	0,00 (0,0; 1,2)	0,00 (0,0; 2,9)
	Pourazowe		0,00 (0,0; 3,4)	0,00 (0,0; 0,0)	0,00 (0,0; 3,4)
Roczny wskaźnik krwawień do śluzówki skóry – mediana (zakres)	Ogółem		0,00 (0,0; 4,3)	0,00 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 4,3)
	Samoistne		0,00 (0,0; 2,9)	0,00 (0,0; 0,0)	0,00 (0,0; 2,9)
	Pourazowe		0,00 (0,0; 4,3)	0,00 (0,0; 1,1)	0,00 (0,0; 4,3)

ABR- roczny wskaźnik krwawień; IQR-zakres międzykwartylowy; Bd-brak danych; dane przedstawione dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa w trakcie trwania badania; okres obserwacji wynosił 50 tygodni \pm 7 dni; ^dla pacjentów biorących udział w badaniu przez co najmniej 6 miesięcy; ^^ dla pacjentów biorących udział w badaniu przez co najmniej 9 miesięcy

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że roczny wskaźnik krwawień podczas stosowania eftrenonakogu alfa był wyższy u pacjentów w wieku od 6 do <12 lat niż wskaźnik obserwowany u młodszych dzieci. Natomiast **w żadnej z analizowanych grup wiekowych nie obserwowano wystąpienia krwawień samoistnych jak również samoistnych czy pourazowych krwawień do stawów podczas leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa** w analizowanym okresie obserwacji. Mediana wskaźnika ABR również wynosiła 0,00 dla krwawień do mięśni, krwawień wewnętrznych, krwawień do śluzówki skóry, zarówno u pacjentów w wieku <6 lat jak i u pacjentów w wieku od 6 do <12 lat. Natomiast **mediana rocznego wskaźnika krwawień (N=30) wyniosła 1,97 ogółem** oraz 0,00 dla ostatnich 3 miesięcy trwania badania (analiza uwzględniała pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu \geq 6 miesięcy) [4], [5], [6].

Tabela 5. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG KIDS [1]–[6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat	Grupa 6–12 lat	Łącznie N=30
Pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne FIX przed rozpoczęciem badania				
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w trakcie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>) - mediana [zakres]		3,00 [0,0; 17,0]	2,00 [0,0; 72,2]	2,50 [0,0; 72,0]
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - w trakcie badania (ang. <i>on study</i>) - mediana [zakres]	[4]	1,09 [0,0; 5,6]	2,13 [0,0; 10,0]	1,97 [0,0; 10,0]
Różnica - MD mediana [zakres]		0,00 [-14,8; 0,9]	-0,94 [-67,6; 7,0]	-0,47 [-67,6; 7,0]
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w trakcie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>)		3,87 (4,55) [0,0; 17,0]	7,20 (18,13) [0,0; 72,0]	5,53 (13,1) [0,0; 72,0]

- średnia (SD); [zakres]			
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - w trakcie badania (ang. <i>on study</i>) - średnia (SD); [zakres]	1,72 (1,93) [0,0; 5,6]	2,80 (3,17) [0,0; 10,0]	2,26 (2,64) [0,0; 10,0]
Różnica - MD średnia (SD); [zakres]	-2,15 (4,07) [-14,8; 0,9]	-4,40 (17,84) [-67,6; 7]	-3,27 (12,76) [-67,6; 7]
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - w trakcie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>) oszacowany za pomocą modelu ujemnej regresji dwumianowej - mediana (95% CI)	3,88 (2,19; 6,87)	7,20 (2,10; 24,66)	5,54 (2,41; 12,72)
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - w trakcie badania (ang. <i>on study</i>) oszacowany za pomocą modelu ujemnej regresji dwumianowej - mediana (95% CI)	1,80 (1,05; 3,10)	2,80 (1,61; 4,85)	2,31 (1,54; 3,47)
Stosunek wskaźnika ABR [^] w trakcie badania do wskaźnika ABR [^] przed rozpoczęciem badania - (95% CI); p	0,46 (0,25; 0,85) p= 0,0127	0,39 (0,11; 1,36) p= 0,1397	0,42 (0,18; 0,97) p= 0,0419

ABR – roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*); N – liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym; FIX- czynniki krzepnięcia IX; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); Bd-brak danych; ^wskaźniki ABR oszacowane za pomocą modelu ujemnej regresji dwumianowej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w porównaniu z liczbą epizodów krwawienia w ciągu 12 miesięcy przez rozpoczęciem badania podczas stosowania czynników krzepnięcia IX (na podstawie historycznych danych zgłaszanych przez pacjentów) nastąpiło obniżenie rocznego **wskaźnika krwawień w wyniku zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne FIX przed rozpoczęciem badania** w grupie osób między 6. a 12. rokiem życia [4], a u pacjentów w wieku <6 lat mediana wskaźnika ABR w trakcie badania oraz przed rozpoczęciem badania była porównywalna [4].

Tabela 6. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem odpowiedzi na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia, populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=15	Grupa od 6 do <12 lat N=15	Razem N=30
Liczba analizowanych wstrzyknięć leku, n			19	34	53
Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia# w oparciu o wszystkie pierwsze wstrzyknięcia leku dla każdego epizodu krwawienia dla których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie	Doskonała lub dobra	[4], [5], [6]	89,5%	88,2%	88,7%
	Doskonała		52,6%	41,2%	45,3%
	Dobra		36,8%	47,1%	43,4%
	Umiarkowana		5,3%	11,8%	9,4%
	Brak odpowiedzi		5,3%	0,0%	1,9%
Liczba analizowanych wstrzyknięć leku, n		[4]	22	38	60

5.1. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B w wieku do 12. roku życia.



Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=15	Grupa od 6 do <12 lat N=15	Razem N=30
Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia# w oparciu o wszystkie pierwsze wstrzyknięcia leku dla każdego epizodu krwawienia	Doskonała lub dobra		77,3%	78,9%	78,3%
	Doskonała		45,5%	36,8%	40,0%
	Dobra		31,8%	42,1%	38,3%
	Umiarkowana		4,5%	10,5%	8,3%
	Brak odpowiedzi		4,5%	0,0%	1,7%
	Nie oceniono odpowiedzi		13,6%	10,5%	11,7%
Liczba analizowanych wstrzyknięć leku, n			22	45	67
Odpowiedź na każde wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia# w oparciu o wstrzyknięcia leku dla których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie	Doskonała lub dobra	[4]	90,9%	88,9%	89,6%
	Doskonała		45,5%	42,2%	43,3%
	Dobra		45,5%	46,7%	46,3%
	Umiarkowana		4,5%	11,1%	9,0%
	Brak odpowiedzi		4,5%	0,0%	1,5%
	Liczba analizowanych wstrzyknięć leku, n		26	54	80
Odpowiedź na każde wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia# w oparciu o wszystkie wstrzyknięcia leku	Doskonała lub dobra	[4]	76,9%	74,1%	75,0%
	Doskonała		38,5%	35,2%	36,3%
	Dobra		38,5%	38,9%	38,8%
	Umiarkowana		3,8%	9,3%	7,5%
	Brak odpowiedzi		3,8%	0,0%	1,3%
	Nie oceniono odpowiedzi		15,4%	16,7%	16,3%

Bd-brak danych; dane przedstawione dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa w trakcie trwania badania i u których wystąpił co najmniej jeden epizod krwawienia; okres obserwacji wynosił 50 tygodni ± 7 dni; #ocena za pomocą 4-stopniowej skali: doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że w obu grupach wiekowych w przypadku **blisko 90% zarówno pierwszych wstrzyknięć, jak i wszystkich wstrzyknięć eftrenonakogu alfa po wystąpieniu epizodu krwawienia, uzyskana odpowiedź na leczenie była oceniana jako doskonała lub dobra** [4], [5], [6].

Tabela 7. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem ogólnej oceny odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia przeprowadzanej przez lekarza, populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=15 (%)	Grupa od 6 do <12 lat N=15 (%)	Razem N=30
Liczba analizowanych odpowiedzi na leczenie, n			48	59	107
Ogólna ocena (ang. <i>Physician's Global Assessment</i> ; PGA) odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali#	Doskonała	[4], [5], [6]	85,4%	89,8%	87,9%
	Skuteczna		14,6%	10,2%	12,1%
	Częściowo skuteczna		0,0%	0,0%	0,0%
	Nieskuteczna		0,0%	0,0%	0,0%

Bd-brak danych; dane przedstawione dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa w trakcie trwania badania; okres obserwacji wynosił 50 tygodni \pm 7 dni; #ocena za pomocą 4-stopniowej skali: doskonała, skuteczna, częściowo skuteczna, nieskuteczna.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że w obu grupach wiekowych **ponad 85% odpowiedzi na leczenie eftrenonakogiem alfa została oceniona przez lekarza jako doskonała** [4], [5], [6].

Tabela 8. Roczne zużycie oraz średnia tygodniowa dawka i średnia przerwa pomiędzy dawkami rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w zależności od przyczyny wstrzyknięcia leku, populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=15	Grupa od 6 do <12 lat N=15	Razem N=30
Roczne zużycie eftrenonakogu alfa [j.m./kg/rok] – średnia \pm SD	Leczenie profilaktyczne	[4], [5], [6]	3041,5 \pm 577,55	3185,6 \pm 683,71	3113,6 \pm 626,15
	Leczenie doraźne krwawień		147,9 \pm 209,89	293,8 \pm 515,59	220,8 \pm 393,83
	Inne^		29,2 \pm 48,93	16,9 \pm 44,90	23,1 \pm 46,57
Średnia tygodniowa dawka eftrenonakogu alfa [j.m./kg] – średnia \pm SD [zakres]		[4]	57,13 \pm 10,78 [31,0; 68,6]	60,80 \pm 15,29 [46,5; 110,1]	58,97 \pm 13,13 [31,0; 110,1]
Średnia przerwa między dawkami [dni] – średnia \pm SD [zakres]			7,27 \pm 0,98 [6,9; 10,8]	6,98 \pm 0,44 [5,9; 8,1]	7,12 \pm 0,76 [5,9; 10,8]

Bd-brak danych; dane przedstawione dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa w trakcie trwania badania; okres obserwacji wynosił 50 tygodni \pm 7 dni; ^nie zdefiniowano.

Przeprowadzona analiza wykazała, że średnia przerwa między kolejnymi wstrzyknięciami rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w przypadku leczenia profilaktycznego wyniosła około 7 dni. Warto również zaznaczyć, że u 96,7% uczestników badania (N=29) w ciągu trwania badania nie zmieniono początkowo ustalonego schematu podawania leku raz w tygodniu, a ponad 60% pacjentów utrzymało początkową dawkę leku przez cały okres badania. Natomiast podczas profilaktycznego podawania innych czynników krzepnięcia IX przed

5.1. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B w wieku do 12. roku życia.



rozpoczęciem badania, większość (70,0%) pacjentów raportowała przyjmowanie dwóch wstrzyknięć leku w tygodniu. Średnia tygodniowa dawka rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w ciągu całego okresu leczenia profilaktycznego wyniosła 58,97 ± 13,13 [4].

Tabela 9. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem: czasu od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia, liczby wstrzyknięć eftrenonakogu alfa potrzebnych do opanowania krwawienia i całkowitej dawki eftrenonakogu alfa potrzebnej do opanowania krwawienia; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat	Grupa od 6 do <12 lat	Razem
Czas od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia [dni]^ - mediana [IQR]; (średnia ± SD)	W przeliczeniu na jeden samoistny epizod krwawienia	[4], [5], [6]	3,97 [0,71; 4,27] (3,19±2,46) N=15 n=5	5,55 [3,30; 6,04] (4,65±1,93) N=15 n=11	4,90 [2,97; 5,94] (4,20±2,14) N=30 n=16
	W przeliczeniu na jednego pacjenta		4,12 [2,33; 5,30] (3,82±2,34) N=4	5,52 [4,41; 6,04] (4,84±1,8) N=6	4,86 [3,97; 6,04] (4,43±1,97) N=10
Liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa potrzebna do opanowania krwawienia^^ - mediana [IQR]; (średnia ± SD); {zakres}	W przeliczeniu na jeden epizod krwawienia		1,0 [1,0; 1,0] (1,2±0,5) 1,0; 3,0} N=15 n=22	1,0 [1,0; 2,0] (1,4±0,68) {1,0; 3,0} N=15 n=38	1,0 [1,0; 1,5] (1,3±0,63) {1,0; 3,0} N=30 n=60
	W przeliczeniu na jednego pacjenta		1,0 [1,0; 1,2] (1,3±0,66) {1,0; 3,0} N=9	1,0 [1,0; 1,7] (1,3±0,41) {1,0; 2,0} N=11	1,0 [1,0; 1,4] (1,3±0,52) {1,0; 3,0} N=20
Odsetek epizodów krwawienia, które opanowano po 1. wstrzyknięciu leku – %			86,4% n=22	68,4% n=38	75,0% n=60
Odsetek epizodów krwawienia, które opanowano po 2. wstrzyknięciu leku – %			9,1% n=22	21,1% n=38	16,7% n=60
Odsetek epizodów krwawienia, które opanowano po 3. wstrzyknięciu leku – %			4,5% n=22	10,5% n=38	8,3% n=60
Odsetek epizodów krwawienia, które opanowano po >1. wstrzyknięciu leku – %			13,6% n=22	31,6% n=38	25,0% n=60
Odsetek epizodów krwawienia, które opanowano po ≤2 wstrzyknięciu leku – %			95,5% n=22	89,5% n=38	91,7% n=60
Odsetek epizodów krwawienia, które opanowano po >2 wstrzyknięciu leku – %			4,5% n=22	10,5% n=38	8,3% n=60
Całkowita dawka eftrenonakogu alfa potrzebna do opanowania krwawienia^^^ [j.m./kg] - mediana [IQR]; (średnia ± SD)	W przeliczeniu na jeden epizod krwawienia		65,37 [50,68; 125,00] (84,45±55,16) n=22	89,77 [50,92; 140,86] (105,77±81,79) n=38	68,22 [50,89; 126,19] (97,96±73,39) n=60
	W przeliczeniu na jednego pacjenta		70,22 [55,40; 97,22] (82,98±43,11)N=9	52,22 [27,03; 161,06] 80,00±59,05)N=11	63,80 [41,66; 121,20] (81,34±51,19)N=20
Średnia dawka eftrenonakogu alfa potrzebna do opanowania	W przeliczeniu na jeden epizod krwawienia	63,70 [50,68; 95,54] (70,78±33,50) {30,1; 133,3}	62,92 [47,17; 106,62] (70,61±34,38) {16,7; 122,7}	63,51 [48,92; 99,44] (70,67±33,77) {16,7; 133,3}	

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat	Grupa od 6 do <12 lat	Razem
krwawienia ^{^^^} [j.m./kg] - mediana [IQR]; (średnia ± SD); {zakres}			n=22	n=38	n=60
	W przeliczeniu na jednego pacjenta		58,82 [51,68; 70,22] (64,90±25,80) {30,7; 117,0} N=9	52,22 [27,03; 80,29] (56,46±29,29) {20,1; 117,5} N=11	57,11 [41,66; 75,26] (60,29±27,40) {20,1; 117,5} N=20

Bd-brak danych; n-liczba epizodów krwawienia; N-liczba pacjentów; ^dane przedstawione dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa w trakcie trwania badania, liczbę pacjentów i liczbę epizodów krwawienia określono na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod samoistnego krwawienia; ^^dane przedstawione dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa w trakcie trwania badania, liczbę pacjentów i liczbę epizodów krwawienia określono na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod krwawienia; ^^^ dane przedstawione dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa w trakcie trwania badania, liczbę pacjentów i liczbę epizodów krwawienia podano dla pacjentów dla których dysponowano wszystkimi danymi z zakresu dawkowania leku podczas epizodu krwawienia; okres obserwacji wynosił 50 tygodni ± 7 dni.

Prawie wszystkie (91,7%) epizody krwawienia zostały opanowane po zastosowaniu 1 lub 2 wstrzyknięć eftrenonakogu alfa, z czego 75% krwawień opanowanych zostało już po 1 wstrzyknięciu leku. W przeliczeniu na jedno krwawienie mediana średniej dawki leku niezbędnej do zatrzymania krwawienia wyniosła 63,51 j.m./kg, a mediana całkowitej dawki zastosowanej dawki niezbędnej do zatrzymania krwawienia wyniosła 68,22 j.m./kg [4], [5], [6].

Tabela 10. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem poziomu aktywności fizycznej; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=15	Grupa od 6 do <12 lat N=15	Wszyscy pacjenci N=30 n(%)
Poziom aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania	Większy	[3]	Bd	Bd	17* (57,0%)
	Taki sam				6* (20,0%)
	Mniejszy				3* (10,0%)
	Nieokreślony				4* (13,0%)

Bd-brak danych; *obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że w u **ponad połowy pacjentów po leczeniu eftrenonakogiem alfa poziom aktywności fizycznej zwiększył się w porównaniu do poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania**. W trakcie badania 77% pacjentów utrzymało lub zwiększyło poziom swojej aktywności fizycznej [3].

Tabela 11. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w zależności od zmiany poziomu aktywności fizycznej; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=15	Grupa od 6 do <12 lat N=15	Wszyscy pacjenci N=30 Mediana [IQR]
Wskaźnik ABR u pacjentów z wyższym poziomem aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed	Przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>)	[3]	Bd	Bd	2,00 [0,00; 3,00] N=17

5.1. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B w wieku do 12. roku życia.



Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat N=15	Grupa od 6 do <12 lat N=15	Wszyscy pacjenci N=30 Mediana [IQR]
rozpoczęciem badania	W trakcie trwania badania (ang. <i>onstudy</i>)				2,09 [0,00; 3,13] N=17
Wskaźnik ABR u pacjentów z takim samym poziomem aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania	Przed rozpoczęciem badania	[3]	Bd	Bd	2,50 [0,00; 3,00] N=6
	W trakcie trwania badania				0,53 [0,00; 2,90] N=6
Wskaźnik ABR u pacjentów z niższym poziomem aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania	Przed rozpoczęciem badania	[3]	Bd	Bd	5,00 [2,00; 6,00] N=3
	W trakcie trwania badania				1,85 [1,06; 5,43] N=3
Wskaźnik ABR u pacjentów z nieokreślonym poziomem aktywności fizycznej względem poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania	Przed rozpoczęciem badania	[3]	Bd	Bd	7,00 [3,50; 13,00] N=4
	W trakcie trwania badania				2,21 [1,09; 3,92] N=4

Bd-brak danych; IQR-zakres międzykwartyłowy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że niezależnie od obserwowanej zmiany poziomu aktywności fizycznej, roczny wskaźnik krwawień u pacjentów leczonych eftrenonakogiem alfa utrzymywał się na niskim poziomie [3].

Tabela 12. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa <6 lat	Grupa od 6 do <12 lat	Wszyscy pacjenci
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat – mediana (zakres)	Na początku badania	[4]	9,3 (0; 25) N=13	7,9 (0; 32) N=13	8,3 (0; 32) N=26
	Na końcu badania [^]		5,0 (0; 31) N=13	8,4 (2; 22) N=12	7,1 (0; 31) N=25
Różnica względem wartości początkowych w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat – mediana (zakres)	-2,1 (-11; 19) N=13		0,1 (-13; 3) N=12	-0,7 (-13; 19) N=25	

[^] koniec badania zdefiniowano jako ostatnia wizyta pacjenta, w trakcie której przeprowadzono ocenę jakości życia.

W przypadku pacjentów w wieku <6 lat obserwowano poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat. Również w przypadku jakości życia ocenianej przez pacjentów w wieku co najmniej 5 lat i ich rodziców za pomocą kwestionariusza CHO-KLAT wykazano niewielką poprawę. Natomiast w przypadku pacjentów w wieku od 7 do <12 lat jakość życia oceniona za pomocą wizualnej skali analogowej EQ-5D-Y nie uległa zmianie względem wartości początkowych [4].

Profil farmakokinetyczny

Tabela 13. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); populacja dzieci < 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=11 Średnia [95% CI]	Grupa od 6 do <12 lat N=13 Średnia [95% CI]
C_{max} [j.m./dL]	[5], [6]	29,78 [26,18; 33,87]	35,84 [30,56; 42,03]
t_{1/2} [godz.]		66,49 [55,86; 79,14]	70,34 [60,95; 81,17]
CL [mL/godz./kg]		4,365 [3,901; 4,885]	3,505 [3,006; 4,087]
V_d [mL/kg]		365,1 [316,2; 421,6]	289,0 [236,7; 352,9]
DN AUC [j.m.*godz./dL na j.m./kg]		22,71 [20,32; 25,38]	28,53 [24,47; 33,27]
MRT [godz.]		83, 65 [71,76; 97,51]	82,46 [72,65; 93,60]
IR [j.m./dL na j.m./kg]		0,5898 [0,5152; 0,6752]	0,7170 [0,6115; 0,8407]

Dane przedstawione dla populacji pacjentów z wystarczającymi danymi z zakresu profilu farmakokinetycznego, zdefiniowane jako kompletne i możliwe do oceny próbki przeznaczone do oceny profile farmakokinetycznego zbierane przed okres 168 godzin po podaniu eftrenonakogu alfa. C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu; IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*). V_d – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); DN AUC – pole pod krzywą zależności aktywności czynnika IX od czasu/dawkę (ang. *dose normalized area under the concentration–time curve*).

Tabela 14. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc w porównaniu do czynnika krzepnięcia IX stosowanego przed rozpoczęciem badania; populacja w wieku <6 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy	Ref.	Parametry farmakokinetyczne rFIXFc Średnia [95% CI] N=6	Parametry farmakokinetyczne rFIX Średnia [95% CI] N=5	Stosunek parametru farmakokinetycznego rFIXFc do parametru farmakokinetycznego rFIX Średnia [95% CI] N=4
t_{1/2} [godz.]	[1]	63,6 [42,1; 96,2]	18,1 [15,6; 20,9]	3,70 [2,56; 5,34]
CL [mL/godz./kg]		4,36 [3,56; 5,34]	11,8 [9,27; 15,0]	0,385 [0,280; 0,529]
V_d [ml/kg]		344 [276; 429]	293 [247; 348]	1,21 [1,18; 1,25]
IR [j.m./dL na j.m./kg]		0,593 [0,494; 0,711]	0,525 [0,447; 0,617]	1,13 [0,981; 1,31]

Wyniki przedstawione na podstawie danych zebranych do 23 kwietnia 2013 roku, przed zakończeniem badania. IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). V_d – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); rFIXFc – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); rFIX – rekombinowany lub osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX (produkty lecznicze BeneFIX®, Haemosolvex®, Alphanine®).

5.1. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix[®], rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B w wieku do 12. roku życia.



Tabela 15. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc w porównaniu do czynnika krzepnięcia IX stosowanego przed rozpoczęciem badania; populacja w wieku od 6 do <12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy	Ref.	Parametry farmakokinetyczne rFIXFc Średnia [95% CI] N=13	Parametry farmakokinetyczne rFIX Średnia [95% CI] N=13	Stosunek parametru farmakokinetycznego rFIXFc do parametru farmakokinetycznego rFIX Średnia [95% CI] N=11
t_{1/2} [godz.]	[1]	70,4 [61,0; 81,3]	17,8 [16,0; 19,8]	3,99 [3,36; 4,74]
CL [mL/godz./kg]		3,51 [3,01; 4,09]	8,76 [7,35; 10,5]	0,386 [0,322; 0,462]
V_d [ml/kg]		290 [237; 354]	217 [165; 286]	1,31 [0,992; 1,74]
IR [j.m./dL na j.m./kg]		0,718 [0,612; 0,841]	0,638 [0,502; 0,812]	1,16 [0,942; 1,42]

Wyniki przedstawione na podstawie danych zebranych do 23 kwietnia 2013 roku, przed zakończeniem badania. IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*). CL – klirens (ang. *clearance*). V_d – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); rFIXFc – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); rFIX – rekombinowany lub osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX (produkty lecznicze BeneFIX[®], Haemosolvex[®], Alphanine[®]).

Na podstawie przeprowadzonej analizy profilu farmakokinetycznego wykazano, że w obu grupach wiekowych pacjentów pediatrycznych **eftrenonakog alfa charakteryzował się ponad 3-krotnie dłuższym okresem półtrwania oraz zmniejszonym klirensiem o ponad 60% w porównaniu do stosowanego przed rozpoczęciem badania konwencjonalnego rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX** (produkty lecznicze BeneFIX[®], Haemosolvex[®], Alphanine[®]) [1].

Analiza długoterminowej skuteczności klinicznej eftrenonakogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS B-LONG (pacjenci w wieku od 6 do <12 lat z ciężką postacią hemofilii B) – wyniki badania B-YOND [27]–[31]; mediana okresu obserwacji w chwili prezentowania wyników badania wynosiła 11,0 miesięcy [zakres: 2,7-13,9 miesięcy], mediana czasu leczenia eftrenonakogiem alfa od rozpoczęcia badania KIDS B-LONG do momentu prezentowania wyników badania B-YOND wynosiła 21,9 miesięcy [zakres: 14,4-25,4 miesięcy].

W momencie prezentowania wyników badania B-YOND (17 październik 2014 roku) u żadnego z 23 pacjentów nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX. W porównaniu do dawkowania stosowanego na końcu badania KIDS B-LONG u 70% pacjentów całkowita cotygodniowa dawka eftrenonakogu alfa nie zmieniła się lub została zmniejszona w czasie trwania badania B-YOND (mediana całkowitej tygodniowej dawki eftrenonakogu alfa w trakcie badania B-YOND wynosiła 60,0 [IQR: 50,0; 70,0] j.m./kg). W trakcie badania u 22 z 23 pacjentów (96%) nie zmieniono lub wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi profilaktycznymi wstrzyknięciami leku, w tym u 4 pacjentów odstępy te wydłużono do 10 dni (3 pacjentów) lub 14 dni (1 pacjent). Ogólnie, w przypadku 95% epizodów krwawienia do opanowania krwawienia wystarczyło 1 lub 2 wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa [27].

Tabela 16. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja w wieku od 6 do <12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-YOND [27]–[31].

Punkt końcowy	Ref.	Cotygodniowe leczenie profilaktyczne Mediana [IQR]		Zindywidualizowane leczenie profilaktyczne Mediana [IQR]	Zmodyfikowane leczenie profilaktyczne Mediana
		<6 lat N=9	6 do<12 lat N=10	6 do<12 lat N=5	6 do<12 lat N=1
Roczny wskaźnik krwawień	[27]	0,0 [0,0; 1,3]	2,7 [1,1; 3,2]	2,4 [2,0; 6,3]	3,1
Roczny wskaźnik krwawień samoistnych		0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 3,2]	0,0 [0,0; 0,9]	0,0
Roczny wskaźnik krwawień samoistnych do stawów		0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,6]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0

Żaden z pacjentów w wieku <6 lat nie otrzymywał zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego ani zmodyfikowanego leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa; IQR-zakres międzykwartylowy.

Mediana rocznego wskaźnika krwawień utrzymywała się na niskim poziomie w obu grupach wiekowych pacjentów. Ogólna mediana rocznego wskaźnika krwawień samoistnych jak i samoistnych krwawień do stawów wynosiła 0,00 we wszystkich analizowanych schematach leczenia [27].

U jednego pacjenta pediatrycznego w trakcie badania B-YOND przeprowadzono duży zabieg chirurgiczny – wycięcie migdałków. U dziecka zastosowano pojedyncze wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa w dawce 99,43 j.m./kg w dniu zabiegu. Odpowiedź hemostatyczna w trakcie zabiegu została oceniona jako doskonała. W trakcie zabiegu utrata krwi u pacjenta wynosiła 50 ml, natomiast w okresie pooperacyjnym nie obserwowano utraty krwi [29].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH W WIEKU <12 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII B

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu KIDS B-LONG [1]–[6] (N=30).

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa): ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); populacja w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=15; n(%)	Grupa od 6 do <12 lat N=15; n(%)
Odsetek pacjentów, u których odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment emergent adverse event; TEAE</i>)	[5], [6]	3 (20,0%)	1 (6,67%)
Odsetek pacjentów, u których odnotowano poszczególne ciężkie TEAE			

5.1. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B w wieku do 12. roku życia.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=15; n(%)	Grupa od 6 do <12 lat N=15; n(%)
Krwotok z wrzodu dwunastnicy	[5], [6]	0 (0,0%)	1 (6,67%)
Niedrożność urządzenia do centralnego dostępu żylnego (ang. <i>Device occlusion</i>)		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Nieżyt żołądka i jelit		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Upadek		2 (13,33%)	0 (0,0%)
Uraz głowy		2 (13,33%)	0 (0,0%)

Okres obserwacji wynosił od podpisania świadomej zgody na udział w badaniu do 21 dni po podaniu ostatniej dawki leku, a czas trwania leczenia z wykorzystaniem rFIXFc wynosił maksymalnie 50 tygodni ± 7 dni.

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa): nieciężkie zdarzenia niepożądane; populacja w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=15; n(%)	Grupa od 6 do <12 lat N=15; n(%)
Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane występujące trakcie leczenia (TEAE) związane z zastosowanym leczeniem	[4]	1 (6,7%)	0 (0,0%)
Odsetek pacjentów, którzy przerwanie leczenie i/lub udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego		0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zgon		0 (0,0%)	0 (0,0%)
Odsetek pacjentów, u których odnotowano pozostałe (nieciężkie) zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment emergent adverse event; TEAE</i>)	[5], [6]	12 (80,0%)	14 (93,33%)
Odsetek pacjentów, u których odnotowano poszczególne (nieciężkie) TEAE			
Niedokrwistość krwotoczna	[5], [6]	0 (0,0%)	1 (6,67%)
Niedokrwistość wynikająca z niedoboru żelaza		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Ból ucha		1 (6,67%)	1 (6,67%)
Zapalenie warg (ang. <i>cheilitis</i>)		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Zaparcia		2 (13,33%)	0 (0,0%)
Próchnica zębów		2 (13,33%)	0 (0,0%)
Biegunka		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Wrzody dwunastnicy		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Krwotok z wrzodu dwunastnicy		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Nieodpowiednie zabarwienie kału (ang. <i>faeces discoloured</i>)		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Hematochezja		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Zapalenie jamy ustnej		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Ból zęba		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Wymioty		2 (13,33%)	0 (0,0%)
Zmęczenie		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Gorączka		4 (26,67%)	0 (0,0%)
Alergia sezonowa		1 (6,67%)	1 (6,67%)
Krup		2 (13,33%)	0 (0,0%)
Infekcja ucha		2 (13,33%)	0 (0,0%)
Zakażenie grzybicze skóry		0 (0,0%)	1 (6,67%)

Punkt końcowy	Ref.	Grupa <6 lat N=15; n(%)	Grupa od 6 do <12 lat N=15; n(%)
Zapalenie żołądka i jelit wywołane norowirusem		0 (0,0%)	2 (13,33%)
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Liszajec		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Zapalenie płytki paznokcia		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Zapalenie nosogardzieli		1 (6,67%)	6 (40,0%)
Zakażenie bakteryjne jamy ustnej		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Ostre zapalenie ucha środkowego		2 (13,33%)	0 (0,0%)
Zapalenie gardła		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Paciorkowcowe zapalenie gardła		1 (6,67%)	1 (6,67%)
Infekcje układu oddechowego		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Zapalenie zatok		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Zapalenie migdałków		1 (6,67%)	1 (6,67%)
Zapalenie górnych dróg oddechowych		1 (6,67%)	1 (6,67%)
Zakażenia bakteryjne górnych dróg oddechowych		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Zakażenie układu moczowego		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Ospa		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Infekcja wirusowa		4 (26,67%)	0 (0,0%)
Przypadkowe spożycie leków przez dzieci		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Ugryzienie		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Stłuczenie		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Otarcie naskórka		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Uraz twarzy		2 (13,33%)	1 (6,67%)
Upadek		2 (13,33%)	2 (13,33%)
Uraz głowy		1 (6,67%)	1 (6,67%)
Uraz stawów		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Skręcenie więzadła		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Uraz kończyn		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Uraz warg		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Krwiaki pourazowe		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie apetytu		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Nietolerancja pokarmów		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Bóle stawów		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Szttywność mięśni i stawów		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Bóle głowy		0 (0,0%)	2 (13,3%)
Drżenie		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Nieprawidłowe zachowania		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Astma		1 (6,67%)	1 (6,67%)
Kaszel		2 (13,33%)	0 (0,0%)
Krwawienie z nosa		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Kontaktowe zapalenie skóry		1 (6,67%)	0 (0,0%)
Wyprysk		0 (0,0%)	1 (6,67%)
Wysypka		2 (13,33%)	0 (0,0%)
Wysypka grudkowo-plamista		0 (0,0%)	1 (6,67%)

Okres obserwacji wynosił od wizyty początkowej do 14 ± 7 dni po podaniu ostatniej dawki leku, a czas trwania leczenia z wykorzystaniem rFIXFc wynosił maksymalnie 50 tygodni ± 7 dni.

5.1. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix[®], rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B w wieku do 12. roku życia.



Przeprowadzona analiza wykazała, że podczas leczenia eftrenonakogiem alfa u 4 pacjentów odnotowano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi, innymi niż ciężkie zdarzeniami niepożądanymi (które raportowane były u co najmniej 4 pacjentów) były: zapalenie nosogardzieli, infekcje wirusowe i gorączka. W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu.

Analiza długoterminowego profilu bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie KIDS B-LONG (pacjenci w wieku od 6 do <12 lat z ciężką postacią hemofilii B) – wyniki badania B-YOND [27]–[31]; mediana okresu obserwacji w chwili prezentowania wyników badania wynosiła 11,0 miesięcy [zakres: 2,7-13,9 miesięcy], mediana czasu leczenia eftrenonakogiem alfa od rozpoczęcia badania KIDS B-LONG do momentu prezentowania wyników badania B-YOND wynosiła 21,9 miesięcy [zakres: 14,4-25,4 miesięcy].

W momencie prezentowania wyników badania B-YOND (17 październik 2014 roku) z 23 pacjentów biorących udział w badaniu co najmniej jedno zdarzenie niepożądane obserwowano u 17 (74%) pacjentów, a 2 (9%) osoby zgłosiły występowanie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane były charakterystyczne dla populacji pediatrycznej z hemofilią B. Dodatkowo żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie zostało przez lekarza ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem i nie powodowało konieczności przerwania terapii. Nie odnotowano żadnych poważnych reakcji alergicznych czy anafilaksji związanych z terapią eftrenonakogiem alfa oraz żadnych przypadków występowania zakrzepów czy zgonu u pacjentów [27].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII B (POPULACJA >12 LAT)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, otwarte (ang. *open label*) badanie nierandomizowane dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa; rFIXFc) stosowanego w terapii dzieci i dorosłych (pacjenci w wieku ≥ 12 lat) chorych na ciężką postać hemofilii B (stężenie endogennego czynnika krzepnięcia IX ≤ 2 j.m./dL) i leczonych wcześniej czynnikami krzepnięcia IX – badanie o akronimie B-LONG opisane w 19 referencjach pierwotnych [7]–[26] (2 publikacje pełnotekstowe [11], [12]; 2 publikacje stanowiące dane z rejestru [25], [26]; 1 raport od zamawiającego [24] oraz 15 abstraktów konferencyjnych [7], [8], [9], [10], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23]). Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania B-YOND [27]–[31] dotyczącego długoterminowego stosowania eftrenonakogu alfa u młodzieży i dorosłych w wieku ≥ 12 lat, biorących wcześniej udział w badaniu B-LONG.

Podczas badania B-LONG uczestnicy zostali podzieleni na cztery grupy. Grupa I: cotygodniowe leczenie profilaktyczne (N=63; eftrenonakog alfa w dawce 50 j.m./kg raz w tygodniu, dawka mogła być dostosowywana w razie konieczności; grupa II: profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku (N=29; eftrenonakog alfa w dawce 100 j.m./kg co 10 dni, odstępy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku mogły być dostosowywane w razie konieczności); grupa III: leczenie doraźne w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia (N=27; dawka eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia wynosiła 20-100 j.m./kg; dawka mogła być dostosowywana w zależności od nasilenia krwawienia); grupa IV: leczenie eftrenonakogiem alfa w ramach opieki okołoperacyjnej (N=12, z czego 8 pacjentów przyjmowało I, II lub III schemat leczenia; eftrenonakog alfa w dawce 40-100 j.m./kg, dostosowywanej w zależności od typu zabiegu operacyjnego). Dawka w grupie I i odstępy pomiędzy wstrzyknięciami leku w grupie II mogły być dostosowywane w trakcie badania w sposób pozwalający na utrzymanie stężenia czynnika krzepnięcia o 1-3 j.m./dL powyżej poziomu wyjściowego lub wyższego w razie potrzeby.

Badanie zostało zakończone kiedy u 53 pacjentów eftrenonakog alfa był podawany przez co najmniej 50 dni ekspozycji (ang. *exposure day*; ED-definiowany jako 24-godzinny okres czasu, w którym pacjenci otrzymali jedno lub więcej wstrzyknięć leku) czyli około 52 tygodnie \pm 1 tydzień.

Ocena profilu farmakokinetycznego została przeprowadzona u 22 osób z 63 pacjentów z grupy I. Pacjentom przed rozpoczęciem badania wstrzyknięto rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (produkt leczniczy BeneFIX®) w dawce 50 j.m./kg i dokonywano pomiarów w ciągu 96 godzin. Po 120-godzinym okresie eliminacji leku pacjentom podawano infuzję eftrenonakogu alfa w dawce 50 j.m./kg i pomiarów dokonywano w ciągu 240 godzin [25].

Zastosowane dawki rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) i rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alprolix® [84] oraz Benefix® [135].

W badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ogólnej (N=114) definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa). Wyniki profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (N=119) definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) [7]–[26].

W badaniu B-YOND [27]–[31] wzięli udział pacjenci w wieku \geq 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia IX, którzy ukończyli udział w badaniu B-LONG oraz chorzy

którzy ukończyli badanie o akronimie KIDS B-LONG (opisane szczegółowo w rozdziale 5.1). Badanie B-YOND nie zostało jeszcze zakończone, koniec badania planowany jest na grudzień 2018 roku. W chwili opublikowania wstępnych wyników badania (17 października 2014) 93 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu B-LONG brało udział w badaniu B-YOND, z czego w momencie prezentacji wyników 18/93 pacjentów zakończyło już udział, 68/93 kontynuowało uczestnictwo, a 7 przerwało udział w badaniu B-YOND. Mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu B-YOND w chwili prezentacji wyników wynosiła 27,6 miesięcy [zakres: 3,2-32,7 miesięcy]. Mediana czasu leczenia i obserwacji eftrenonakogiem alfa pacjentów od początku badania B-LONG do momentu prezentacji wyników badania B-YOND wyniosła 39,5 miesięcy [zakres: 8,1-52,6 miesięcy]. W przypadku 68 pacjentów (73%) eftrenonakog alfa podawano przez ≥ 100 skumulowanych dni ekspozycji. W trakcie trwania badania B-YOND pacjenci stosowali jeden z 4 schematów leczenia eftrenonakogiem alfa: zindywidualizowane leczenie profilaktyczne (100 j.m./kg co 8-16 dni) – 30 pacjentów; cotygodniowe leczenie profilaktyczne (20-100 j.m./kg co 7 dni) – 50 pacjentów; zmodyfikowane leczenie profilaktyczne (w przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali optymalnego dawkowania leku przy zastosowaniu zindywidualizowanego lub cotygodniowego leczenia profilaktycznego) – 14 pacjentów lub leczenie doraźne – 15 pacjentów. Pacjenci mogli zmieniać stosowany schemat leczenia na etapie włączenia do badania oraz w każdym momencie trwania przedłużonej fazy badania [28]. Wyniki badania B-YOND [27]–[31] dotyczące pacjentów w wieku ≥ 12 lat, którzy brali udział w badaniu B-LONG przedstawiono w dwóch abstraktach konferencyjnych [28], [29].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu B-LONG [7]–[26]. Natomiast charakterystyka punktów końcowych analizowanych w ramach badania B-YOND [27]–[31] została opisana w rozdz. 5.1. niniejszej analizy (w tej części opracowania poza punktami końcowymi badania B-YOND przedstawionymi w rozdz. 5.1. możliwa była również ocena rocznego wskaźnika krwawień samoistnych).

Tabela 19. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Badanie
	B-LONG [7]–[26]
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (oznaczany przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni).	+ [główny punkt końcowy badania z zakresu bezpieczeństwa]
Roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i>; ABR) = (liczba krwawień/liczba dni w trakcie okresu skuteczności)*365,25; okres skuteczności rozpoczynał się pierwszą profilaktyczną dawką leku, a kończył ostatnią dawką.	+ [główny punkt końcowy badania]
Roczny wskaźnik samoistnych krwawień do stawów = (liczba samoistnych krwawień do stawów/liczba dni w trakcie okresu skuteczności)*365,25; okres skuteczności rozpoczynał się pierwszą profilaktyczną dawką leku, a kończył ostatnią dawką.	+

Punkt końcowy	Badanie
	B-LONG [7]–[26]
Roczny wskaźnik krwawień pourazowych.	+
Roczny wskaźnik krwawień samoistnych.	+
Roczny wskaźnik krwawień w zależności od miejsca krwawienia (do stawów, mięśni, wewnętrzne, skóry/błony śluzowej).	+
Roczna całkowita liczba dni ekspozycji (ED) na jednego pacjenta (dzień ekspozycji definiowany jako 24-godzinny okres, w trakcie którego podawano lek)	-
Ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa przez jednego pacjenta	+
Ogólna ocena lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i> ; PGA) odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia oceniana za pomocą 4-punktowej skali: doskonała; skuteczna, częściowo skuteczna, nieskuteczna.	+
Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana przez pacjenta po wstrzyknięciu eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali: doskonała; dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi.	+
Ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa w zależności od przyczyny podania leku (leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne krwawienia, inne) = (całkowite zużycie leku w trakcie okresu skuteczności/liczba dni w trakcie okresu skuteczności)*365,25.	+
Liczba dni od ostatniego wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa do wystąpienia samoistnego krwawienia.	+
Całkowita dawka eftrenonakogu alfa potrzebna do zahamowania jednego krwawienia.	+
Średnia tygodniowa dawka eftrenonakogu alfa w grupie pacjentów otrzymujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne.	+
Liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa potrzebna do zahamowania jednego krwawienia.	+
Liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa potrzebna do zahamowania jednego krwawienia w zależności od miejsca krwawienia.	+
Całkowita dawka eftrenonakogu alfa potrzebna do zahamowania jednego krwawienia w zależności od miejsca krwawienia.	+
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL (ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index for Adults</i>) u pacjentów w wieku >17 lat w okresie obserwacji wynoszącym 26 lub 52 tygodnie, względem wartości początkowych [kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia; składa się z 46 stwierdzeń, które pozwalają określić 10 domen: zdrowie fizyczne, uczucia, samoocena, sport i rozrywka, praca i szkoła, radzenie sobie z hemofilią, leczenie, przyszłość, planowanie rodziny, perspektywy na przyszłość; zakres skali 0-100; im niższy wynik tym lepsza jakość życia, ujemna zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia w trakcie trwania badania].	+
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Haem-QoL (ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index for Children</i>) u pacjentów w wieku 13-17 lat w okresie obserwacji wynoszącym 26 lub 52 tygodnie względem wartości początkowych [kwestionariusz zawiera pytania dotyczące 8 do 12 dziedzin: zdrowie fizyczne, uczucia, samoocena, rodzina, przyjaciele, postrzeganie wsparcia, inne, sport i szkoła, radzenie sobie z hemofilią, jakość leczenia, przyszłość, relacje, ogólne zdrowie; zakres skali 0-100; im niższy wynik tym lepsza jakość życia].	+
Długość odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami eftrenonakogu alfa w grupie pacjentów otrzymujących profilaktykę z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku.	+
Ocena odpowiedzi na eftrenonakog alfa w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych przeprowadzana przez lekarza/chirurga co najmniej 24 godziny po zabiegu za pomocą 4-stopniowej skali: 1-doskonała; 2-dobra; 3-wystarczająca; 4-słaba/brak odpowiedzi.	+

5.2. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B (populacja > 12 lat)



Punkt końcowy	Badanie
	B-LONG [7]–[26]
Liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa konieczna do utrzymania hemostazy w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych.	+
Dawka na jedno wstrzyknięcie oraz całkowita dawka eftrenonakogu alfa konieczna do utrzymania hemostazy w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych.	+
Szacowana całkowita utrata krwi podczas dużych zabiegów chirurgicznych.	+
Liczba transfuzji koniecznych w czasie zabiegu chirurgicznego.	+
Liczba pacjentów z istotnymi klinicznie nieprawidłowościami lub istotnymi zmianami w parametrach życiowych względem wartości początkowych.	+
Profil farmakokinetyczny (C_{max} -maksymalne stężenie leku w osoczu; AUC-pole powierzchni pod krzywą; $t_{1/2}$ - okres półtrwania; Cl- klirens; Vd – objętość dystrybucji; MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie; IR – średni przyrostowy stopień poprawy; czas do osiągnięcia aktywności czynnika krzepnięcia IX na poziomie 1% lub 3% po pojedynczym wstrzyknięciu leku).	+
Ciężkie zdarzenia niepożądane.	+
Nieciężkie zdarzenia niepożądane.	+
Liczba pacjentów z potencjalnie klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w wynikach testów laboratoryjnych (hematologia i biochemia krwi).	+
Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> ; TEAEs –zdarzenie niepożądane występujące przed pierwszym wstrzyknięciem leku, którego nasilenie zwiększyło się lub zdarzenie niepożądane, które nie występowało przed pierwszym wstrzyknięciem leku ale pojawiło się przed ostatnią wizytą kontrolną w trakcie trwania badania).	+
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> ; TEAEs).	+
Inne (nie ciężkie) zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs), które wystąpiły podczas zabiegu chirurgicznego lub okresu rehabilitacji.	+
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs), które wystąpiły podczas zabiegu chirurgicznego lub okresu rehabilitacji.	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH W WIEKU ≥ 12 LAT Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII B

Tabela 20. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=61	Grupa II N=26	Grupa III N=27
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) [^]	Mediana [95% CI]	[11]	3,12 [2,46; 3,95]	2,40 [1,67; 3,47]	18,67 [14,01; 24,89]
% redukcji wskaźnika ABR [^] względem grupy III (p)		[11]	83 (<0,001)	87 (<0,001)	-
Roczny wskaźnik krwawień (ABR)	Mediana [IQR]	[10], [25], [26]	2,95 [1,01; 4,35]	1,38 [0,00; 3,43]	17,69 [10,77; 23,24]
Porównanie względem ABR w grupie III – RR [95% CI]		[25], [26]	0,17 [0,11; 0,24] p<0,001	0,13 [0,08; 0,20] p<0,001	-

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=61	Grupa II N=26	Grupa III N=27
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) - średnia±SD; [zakres]		[24]	3,07±2,87 [0; 12,8]	2,45±3,02 [0,0; 8,9]	18,70±10,03 [2,2; 41,6]
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – ostatnie 6 miesięcy badania (dla pacjentów uczestniczących w badaniu przez co najmniej 9 miesięcy) – mediana [IQR]		[24]	2,00 [0,00; 4,35] N=58	1,00 [0,00; 3,99] N=26	14,97 [9,98; 19,96] N=22
Roczny wskaźnik krwawień - mediana, [IQR]	Ogółem	[11]	3,0 [1,0; 4,4]	1,4 [0,0; 3,4]	17,7 [10,8; 23,2]
	Samoistnych	[11]	1,0 [0,0; 2,2]	0,9 [0,0; 2,3]	11,8 [2,6; 19,8]
	Pourazowych	[11]	1,0 [0,0; 2,1]	0,0 [0,0; 0,8]	2,2 [0,0; 6,8]
	Nieznanych	[25], [26]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 1,34]
Roczny wskaźnik krwawień do stawów - mediana, [IQR]	Ogółem	[11]	1,1 [0,0; 4,0]	0,4 [0,0; 3,2]	13,6 [6,1; 21,6]
	Samoistnych	[11]	1,0 [0,0; 2,1]	0,0 [0,0; 1,7]	5,1 [2,6; 17,3]
	Pourazowych	[11]	0,0 [0,0; 1,1]	0,0	1,3 [0,0; 3,6]
Roczny wskaźnik krwawień do mięśni - mediana, [IQR]	Ogółem	[11]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0	4,0 [1,0; 6,8]
	Samoistnych	[11]	0,0	0,0	1,0 [0,0; 3,6]
	Pourazowych	[11]	0,0	0,0	1,1 [0,0; 2,7]
Roczny wskaźnik krwawień wewnętrznych - mediana [IQR]		[25], [26]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,31]
Roczny wskaźnik krwawień do skóry/błon śluzowych - mediana [IQR]		[25], [26]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,14]

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III – leczenie doraźne eftrenonakogiem alfa; CI-przedział ufności; IQR-zakres międzykwartylowy; dane przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa; ^roczny wskaźnik krwawień ABR=(liczba epizodów krwawienia na jednego pacjenta/ liczba dni okresu skuteczności)*365,23 obliczony przy użyciu modelu ujemnej regresji dwumianowej; RR – (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa wiąże się z istotną statystycznie ($p<0,001$) redukcją rocznego wskaźnika krwawień w porównaniu do wskaźnika ABR obserwowanego w grupie leczenia doraźnego**. Ponadto, redukcja rocznego wskaźnika krwawień podczas leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa w porównaniu do leczenia doraźnego była obserwowana we wszystkich analizowanych subgroupach demograficznych oraz subgroupach wyodrębnionych na podstawie przebiegu choroby (w oparciu o częstość krwawień w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie oraz ilość stawów docelowych). U pacjentów, którzy stosowali profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa, a przed rozpoczęciem badania otrzymywali leczenie doraźne konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia IX, mediana wskaźnika ABR była niższa w trakcie badania niż mediana ABR obserwowana w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (Grupa I: 2,5 vs. 23,0; Grupa II: 1,9 vs. 25,0). Podobnej redukcji wskaźnika ABR nie obserwowano natomiast u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie doraźne (Grupa III: 17,7 vs. 18,0). U pacjentów z grupy I, II i III z wysoką częstotliwością krwawień przed rozpoczęciem badania (≥ 36 epizodów

5.2. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B (populacja > 12 lat)



krwawienia) mediana wskaźnika ABR w trakcie trwania badania wynosiła odpowiednio: 2,05; 2,76 i 29,43. **W trakcie leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa u 23% pacjentów z grupy I i 42,3% pacjentów z grupy II w trakcie badania nie wystąpiły żadne epizody krwawienia [11].**

Tabela 21. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień w zależności od rodzaju stosowanego wcześniej leczenia; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=63	Grupa II N=29	Grupa III N=27
Roczny wskaźnik krwawień - pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne IX przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>)				
Mediana w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie	[24]	2,5 N=32	2,0 N=11	-
Mediana w trakcie trwania badania		2,1 N=31	0,0 N=10	-
Różnica mediany względem wartości początkowej		0,0	-0,6	-
Średnia \pm SD [zakres] w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie		5,50 \pm 6,36 [0,0; 21,0] N=32	2,91 \pm 2,63 [0,0; 7,0] N=11	-
Średnia \pm SD w trakcie trwania badania		2,84 \pm 2,69 [0,0; 9,5] N=31	1,63 \pm 2,77 [0,0; 7,6] N=10	-
Różnica średniej \pm SD względem wartości początkowej; [zakres]		-2,64 \pm 6,38 [-20; 7,5] N=31	-0,87 \pm 2,35 [-4,7; 3,6] N=10	-
Roczny wskaźnik krwawień - pacjenci stosujący leczenie doraźne IX przed rozpoczęciem badania (ang. <i>prestudy</i>)				
Mediana w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie	[24]	23,0 N=27	25,0 N=12	18,0 N=27
Mediana w trakcie trwania badania		2,5 N=26	1,9 N=12	17,7 N=27
Różnica mediany względem wartości początkowej		-18,5	-23,5	-1,3
Średnia \pm SD w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie		27,00 \pm 15,71 N=27	30,42 \pm 23,57 N=12	19,78 \pm 12,66 N=27
Średnia \pm SD w trakcie trwania badania		2,98 \pm 3,08 N=26	2,24 \pm 2,55 N=12	18,70 \pm 10,03 N=27
Różnica średniej \pm SD względem wartości początkowej		-23,91 \pm 16,63	-28,18 \pm 22,64	-1,08 \pm 9,65

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III – leczenie doraźne eftrenonakogiem alfa; FIX-czynniki krzepnięcia IX.

Na wartość rocznego wskaźnika krwawień w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie (analiza przeprowadzana w oparciu o historyczne dane uzyskane od pacjentów) miał wpływ rodzaj stosowanego przez pacjentów w tym czasie leczenia, dlatego zmianę mediany rocznego wskaźnika krwawień względem wartości początkowych oceniano odrębnie w populacji pacjentów stosujących przed rozpoczęciem badania leczenie profilaktyczne lub doraźne czynnikami FIX. Największą redukcję mediany rocznego wskaźnika krwawień względem wartości sprzed badania obserwowano w grupie chorych, którzy zmienili leczenie doraźne czynnikami krzepnięcia IX na profilaktyczne podawanie

eftrenonakogu alfa z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku podczas badania [24].

Tabela 22. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem – odsetek pacjentów [95% CI]	[25], [26]	0% [0; 5,69] N=63	0% [0; 12,77] N=27	0% [0; 12,77] N=27	0% [0; 60,24] N=4
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem u pacjentów po ≥ 50 ED na eftrenonakog alfa - odsetek pacjentów [95% CI]	[25], [26]	0% [0; 6,85] N=52	0% [0; 84,19] N=2	- N=0	0% [0;97,50] N=1

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III – leczenie doraźne eftrenonakogiem alfa; Grupa IV-leczenie okołoperacyjne; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa z prawidłowo przeprowadzonym testem na obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX; ED-dzień ekspozycji; CI-przedział ufności.

U żadnego z pacjentów z prawidłowo przeprowadzonym testem na obecność inhibitorów nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX. Łącznie dla 55 pacjentów, którzy otrzymywali eftrenonakog alfa przez co najmniej 50 dni ekspozycji częstość występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX wynosiła 0% [95%CI: 0; 6,5], a ogólna częstość występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX dla wszystkich pacjentów również wyniosła 0% [95%CI: 0; 3,0] [11].

Tabela 23. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem odpowiedzi na leczenie; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III	
Liczba analizowanych epizodów krwawienia	[24]	191 N=63	74 N=29	425 N=27	
Odpowiedź na każde wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa oceniana przez pacjenta w przypadku wystąpienia krwawienia przy zastosowaniu 4-punktowej skali# – %[^]	Doskonała lub dobra	[16]	76,4%	77,0%	85,4%
	Doskonała	[24]	31,9%	33,8%	35,8%
	Dobra		44,5%	43,2%	49,6%
	Umiarkowana		20,9%	20,3%	12,9%
	Brak odpowiedzi		2,6%	2,7%	1,6%
Liczba analizowanych epizodów krwawienia	[25], [26]	156 N=47	63 N=15	394 N=27	
Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa oceniana przez pacjenta w przypadku wystąpienia krwawienia przy zastosowaniu 4-punktowej skali# – %[^]		Doskonała lub dobra	78,8%	74,6%	87,1%
		Doskonała	35,3%	31,7%	37,3%
		Dobra	43,6%	42,9%	49,7%
	Umiarkowana	18,6%	22,2%	11,9%	

5.2. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B (populacja > 12 lat)



Punkt końcowy		Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Brak odpowiedzi			2,6%	3,2%	1,0%
Liczba analizowanych epizodów krwawienia		[25], [26]	267 N=61	123 N=26	96 N=27
Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Physician's Global Assessment</i> ; PGA) oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali## – %^	Doskonała	[25], [26]	74,5%	73,2%	58,3%
	Skuteczna		24,3%	26,0%	39,6%
	Częściowo skuteczna		1,1%	0,8%	2,1%
	Nieskuteczna		0,0%	0,0%	0,0%

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III – leczenie doraźne eftrenonakogiem alfa; #wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa i u których wystąpił epizod krwawienia; ##wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa i u których przeprowadzono prawidłową ocenę skuteczności bez brakujących danych w trakcie przeprowadzanej oceny; ^- liczba odpowiedzi na leczenie oraz odsetek odpowiedzi na leczenie wszystkich epizodów krwawienia analizowanych w danej grupie.

Ponad 70% analizowanych odpowiedzi na zarówno pierwsze jak i każde wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia w każdej grupie pacjenci ocenili jako doskonałe lub dobre [24], [25], [26]. Natomiast ogólną odpowiedź na leczenie (PGA) lekarze ocenili jako doskonałą lub skuteczną w przypadku 98,9%, 99,2%, i 97,9% wizyt pacjentów odpowiednio z grupy I, II i III [16].

Tabela 24. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem zużycia eftrenonakogu alfa, dawkowania oraz odstępów między kolejnymi wstrzyknięciami leku; populacja w wieku ≥12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Roczne zużycie eftrenonakogu alfa przez jednego pacjenta^ [j.m./kg] – średnia ±SD		[25], [26]	2686,94 ± 825,969 N=61	3371,92 ± 649,690 N=26	936,70 ± 481,764 N=27
Roczne zużycie eftrenonakogu alfa przez jednego pacjenta (ostatnie 3 miesiące badania)^^ [j.m./kg] – średnia ±SD		[25], [26]	2467,32 ± 978,529 N=58	3497,78 ± 957,377 N=26	957,73 ± 699,640 N=27
Średnia dawka eftrenonakogu alfa na jedno wstrzyknięcie w przeliczeniu na jednego pacjenta- średnia ±SD		[24]	45,07 ± 14,14 N=63 n=47	57,79 ± 25,3 N=29 n=15	46,23 ± 16,72 N=27 n=27
Całkowita dawka eftrenonakogu alfa na jedno wstrzyknięcie w przeliczeniu na jednego pacjenta- średnia ±SD		[24]	56,16 ± 26,79 N=63 n=47	66,21 ± 28,82 N=29 n=15	53,08 ± 23,47 N=27 n=27
Tygodniowa dawka eftrenonakogu alfa w grupie pacjentów stosujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne (j.m./kg) – mediana [zakres]; (średnia±SD)^	Ogólnie	[24], [11]	45,2 [25,0; 74,3] (46,26±11,30) N=61	-	-
	Ostatnie 6 miesięcy badania		40,7 [21,3; 82,7] (43,90±15,1) N=61	-	-
	Ostatnie 3 miesiące badania		40,5 [16,7; 87,6] (43,10±15,40) N=61	-	-
Miesięczna dawka eftrenonakogu alfa stosowanego w ramach profilaktyki (j.m./kg) – mediana [zakres]; (średnia±SD)	Ogólnie	[24]	193,57 [107,1; 318,3] (198,28±48,45) N=61	244,6 [196,4; 396,1] (260,0±48,81) N=26	216,46 (216,72±56,01) [107,1; 396,1]
	Ostatnie 6 miesięcy badania		174,42 [91,2; 354,2] (188,13±64,70)	224,65 [163,9; 395,1] (252,26±61,42)	214,06 [91,2; 396,1] (207,98±70,00)

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III	
		N=58	N=26	N=84	
Ostatnie 3 miesiące badania		173,65 [71,5; 375,6] (184,73±65,98) N=58	226,59 [212,18;283,75] (252,54±63,51) N=26	211,26 [147,07;242,17] (205,72±72,105) N=84	
Odstępy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami eftrenonakogu alfa w grupie pacjentów stosujących profilaktykę z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku [^] (dni) – mediana [zakres]; (średnia±SD)	Ogólnie	-	12,5 [7,8; 15,9] (12,17±2,02) N=26	-	
	Ostatnie 6 miesięcy badania	[4], [11]	-	13,8 [7,8; 19,1] (12,87±2,71) N=26	-
	Ostatnie 3 miesiące badania		-	14,0 [7,7; 20,8] (12,99±2,86) N=26	-

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III – leczenie doraźne eftrenonakogiem alfa; [^]Dawkowanie było dostosowywane w celu utrzymania poziomu czynnika IV w zakresie 1-3 j.m./dL powyżej wartości wyjściowych. Jeśli u pacjentów wystąpiły dwa samoistne krwawienia w czasie 3-miesięcy leczenia, dawka w grupie I i odstęp pomiędzy kolejną dawką mogły być zmieniane w celu zapewnienia lepszej ochrony. Liczba pacjentów, którzy kontynuowali udział w badaniu przez 9 lub więcej miesięcy wynosiła: 58 osób w grupie I i 26 osób w grupie II, liczba uczestników badania była taka sama w przypadku pacjentów którzy kontynuowali udział w badaniu przez 6 lub więcej miesięcy; N-liczba pacjentów; n-liczba epizodów krwawienia

Mediana tygodniowej dawki eftrenonakogu alfa u pacjentów stosujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne wyniosła 45 j.m./kg (początkowa dawka leku wynosiła 50 j.m./kg), natomiast mediana przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku w II grupie pacjentów (profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku) wyniosła 12,5 dnia (na początku badania przerwy te wynosiły 10 dni) [11]. U 12 pacjentów (46,2%) z grupy II, którzy otrzymywali eftrenonakog alfa przez co najmniej 9 miesięcy i u 14 (53,8%) pacjentów z grupy II, którzy otrzymywali eftrenonakog alfa przez co najmniej 6 miesięcy, przerwa pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku wynosiła co najmniej 14 dni w trakcie ostatnich odpowiednio 6 i 3 miesięcy trwania badania [10], [11].

Tabela 25. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem liczby dni od ostatniego wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa do wystąpienia krwawienia; populacja w wieku ≥12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=35	Grupa II N=13	Grupa III N=27
Liczba dni od ostatniego wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa do wystąpienia krwawienia w przeliczeniu na jednego pacjenta – mediana [IQR]	[25], [26]	59,52 [37,39; 88,78]	76,13 [51,38; 98,29]	19,67 [15,61; 32,86]
Liczba analizowanych epizodów krwawienia	[25], [26]	110	45	359
Liczba dni od ostatniego wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa do wystąpienia krwawienia w przeliczeniu na jeden epizod krwawienia - mediana [IQR]	[25], [26]	40,78 [14,10; 78;63]	39,48 [26,05; 84,82]	13,42 [8,00; 22,83]

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III – leczenie doraźne eftrenonakogiem alfa; IQR-rozstęp międzykwartyłowy; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa i z co najmniej jednym możliwym od oceną epizodem krwawienia.

Tabela 26. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć oraz całkowitej dawki eftrenonakogu alfa koniecznych do opanowania

5.2. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B (populacja > 12 lat)



krwawienia; populacja w wieku ≥12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=47	Grupa II N=15	Grupa III N=27	Łącznie N=119
Liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa koniecznych do opanowania krwawienia w przeliczeniu na jednego pacjenta – mediana [IQR]; (średnia±SD)		[25], [26]	1,00 [1,00; 1,25] (1,23±0,42)	1,09 [1,00; 1,33] (1,16±0,2)	1,04 [1,00; 1,08] (1,14±0,25)	1,00 [1,00; 1,25] (1,19±0,24)
Liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa koniecznych do opanowania krwawienia w przeliczeniu na jednego pacjenta – n(%)	od 1 do <2	[24], [25], [26]	42 (89,4%)	15 (100,0%)	26 (96,3%)	83 (93,3%)
	od 2 do <3		4 (8,5%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	5 (5,6%)
	od 3 do <4		1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
	≥4		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	≥2		5 (10,6%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	6 (6,7%)
Liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa koniecznych do opanowania krwawienia w przeliczeniu na jeden epizod krwawienia – mediana [IQR]; (średnia±SD)		[24], [25], [26]	1,00 [1,0; 1,0] (1,2±0,54) N^=167	1,00 [1,0; 1,0] (1,2±0,46) N^=67	1,00 [1,0; 1,0] (1,1±0,31) N^=402	1,00 [1,0; 1,0] (1,1±0,40) N^=636
Średnia dawka eftrenonakogu alfa konieczna do opanowania krwawienia w przeliczeniu na jeden epizod krwawienia - mediana [IQR]; (średnia±SD); {zakres}		[24]	47,11 [31,75; 56,03] (48,30±18,75) {16,6; 99,1} N^=166	44,78 [33,63; 74,33] (53,97±28,31) {14,3; 110,1} N^=67	45,98 [32,86; 54,79] (45,49±19,81) {7,9; 111,1} N=401	46,07 [32,86; 57,02] (47,12±20,74) {7,9; 111,1} N=634
Całkowita dawka eftrenonakogu alfa konieczna do opanowania krwawienia w przeliczeniu na jeden epizod krwawienia – mediana [IQR]; (średnia±SD); {zakres}		[24]	51,47 [35,21; 61,73] (59,63±40,89) {16,6; 263,9} N^=166	49,61 [35,71; 94,82] (63,93±41,67) {14,3; 223,0} N^=67	46,58 [33,33; 59,41] (49,22±27,81) {7,9; 228,1} N^=401	46,99 [33,33; 62,50] (53,50±33,74) {7,9; 263,9} N=634
Liczba analizowanych epizodów krwawienia			167	67	402	636
Odsetek wstrzyknięć eftrenonakogu alfa koniecznych do opanowania krwawienia w przeliczeniu na jeden epizod krwawienia– %	1	[24]	85,0%	85,1%	93,5%	90,4%
	2		9,0%	11,9%	5,2%	6,9%
	3		6,0%	3,0%	1,2%	2,7%
	4		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	>4		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	>1		15,0%	14,9%	6,5%	9,6%
	≤2		94,0%	97,0%	98,8%	97,3%
	>2		6,0%	3,0%	1,2%	2,7%
Liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa koniecznych do opanowania krwawienia w przeliczeniu na jeden epizod krwawienia w zależności od lokalizacji krwawienia – mediana [IQR]	Do stawów	[25], [26]	1,00 [1,0; 1,0] N^=125	1,00 [1,0; 1,0] N^=52	1,00 [1,0; 1,0] N^=314	1,00 [1,0; 1,0] N^=491
	Do mięśni		1,00 [1,0; 1,0] N^=35	1,00 [1,0; 1,0] N^=10	1,00 [1,0; 1,0] N^=90	1,00 [1,0; 1,0] N^=135
	Krwawienia wewnętrzne		1,00 [1,0; 2,0] N^=9	2,00 [1,0; 2,0] N^=3	1,00 [1,0; 2,0] N^=11	1,00 [1,0; 2,0] N^=23
	Do skóry/błon śluzowych		1,00 [1,0; 2,0] N^=11	1,00 [1,0; 1,0] N^=4	1,00 [1,0; 1,0] N^=21	1,00 [1,0; 1,0] N^=36
Całkowita dawka eftrenonakogu alfa na jedno wstrzyknięcie leku, konieczna do opanowania krwawienia w zależności od lokalizacji	Do stawów	[25], [26]	50,14 [31,65; 61,64] N^=124	45,29 [35,71; 97,41] N^=52	46,73 [33,33; 60,79] N^=313	47,02 [33,33; 62,50] N^=489
	Do mięśni		55,56 [46,89; 88,16] N^=35	67,17 [33,63; 87,46] N^=10	46,57 [33,33; 60,79] N^=90	47,32 [33,63; 65,72] N^=135
	Krwawienia wewnętrzne		48,72 [41,67; 125,00] N^=9	70,26 [33,63; 131,72] N^=3	46,73 [33,33; 61,07] N^=11	48,72 [33,63; 87,98] N^=23

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=47	Grupa II N=15	Grupa III N=27	Łącznie N=119
krwawienia (j.m./kg) – mediana [IQR]	Do skóry/błon śluzowych		46,89 [38,67; 79,55] N [^] =11	48,48 [34,50; 79,69] N [^] =4	22,22 [20,83; 36,36] N [^] =21	36,36 [22,22; 56,78] N [^] =36

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III – leczenie doraźne eftrenonakogiem alfa; IQR-rozstęp międzykwartyłowy; N-liczba pacjentów; N[^]-liczba analizowanych epizodów krwawienia; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa i z co najmniej jednym możliwym do oceny epizodem krwawienia.

Łącznie w trakcie badania u wszystkich pacjentów odnotowano 636 krwawień, głównie o charakterze samoistnym. **W przypadku 90,4% epizodów krwawienia wystarczyło jedno wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa do opanowania krwawienia, a w przypadku 97,3% epizodów krwawienia jedno lub dwa wstrzyknięcia leku** [10], [11], [16] (w przypadku grupy III leczonej doraźnie 93,5% krwawień opanowano po jednym wstrzyknięciu eftrenonakogu alfa, a 98,8% krwawień po ≤2 wstrzyknięciach leku; mediana czasu pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku w tej grupie wynosiła 48,21 godzin [17]). Mediana dawki eftrenonakogu alfa na jedno wstrzyknięcie wyniosła 46,1 j.m./kg [11], [16] (średnia: 47,12 j.m./kg [24]), a mediana całkowitej dawki eftrenonakogu alfa potrzebnej do opanowania krwawienia wynosiła 47,0 j.m./kg [16] (średnia: 53,50 j.m./kg [24]). W przypadku krwawień wymagających więcej niż jedno wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa do opanowania krwawienia, mediana przerwy pomiędzy pierwszym a drugim podaniem leku wynosiła 45 godzin [11].

Tabela 27. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem aktywności fizycznej pacjentów; populacja w wieku ≥12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Zmiana aktywności fizycznej względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie – n (%)	Większa aktywność fizyczna	[22]	9* (16,0%) N=58	2* (8,0%) N=25	6* (23,0%) N=26
	Taka sama aktywność fizyczna		49* (85,0%) N=58	23 (92,0%) N=25	18* (69,0%) N=26
	Mniejsza aktywność fizyczna		0* (0,0%) N=58	0* (0,0%) N=25	2* (8,0%) N=26
Zmiana aktywności fizycznej na końcu badania względem wartości z ostatniej wizyty kontrolnej –n (%)	Większa aktywność fizyczna		10* (17,0%) N=60	6* (24,0%) N=25	9* (33,0%) N=27
	Taka sama aktywność fizyczna		41* (68,0%) N=60	17* (68,0%) N=25	16* (59,0%) N=27
	Mniejsza aktywność fizyczna		9* (15,0%) N=60	2* (8,0%) N=25	2* (7,0%) N=27

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III – leczenie doraźne eftrenonakogiem alfa; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa i dla których przeprowadzono ocenę aktywności fizycznej w danych punktach czasowych; *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 28. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL; populacja w wieku >17 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tygodnie]	Ref.	Pacjenci z grupy I i II, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali profilaktyczne leczenie konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia IX N=27 (26 i 52 tydzień)	Pacjenci z grupy I i II, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie doraźne konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia IX N=31 (26 tydzień) N=24 (52 tydzień)
Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL względem wartości początkowych – średnia		26	[23]	-6,5 n=34	-4,0 n=12
Poprawa^ jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL – odsetek pacjentów z poprawą		26	[23]	15* (44%) n=34	5* (42,0%) n=12
Poprawa^^ jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL w zakresie domeny zdrowie fizyczne – odsetek pacjentów z poprawą		26	[23]	20* (58,0%) n=34	8* (69,0%) n=12
Poprawa^^ jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL w zakresie domeny sport i czas wolny – odsetek pacjentów z poprawą		26	[23]	19* (57,0%) n=34	5* (44,0%) n=12
Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL względem wartości początkowych – mediana [zakres]		26	[25], [26]	-6,82 [-22,8; 6,1] n=27	-6,25 [-25,5; 12,8] n=26
		52		-4,35 [-24,4; 9,6] n=25	-6,06 [-31,0; 1,0] n=19
Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL w poszczególnych domenach	Zdrowie fizyczne	26		-10,00 [-45,0; 20,0] n=27	-15,00 [-60,0; 15,0] n=31
		52		-10,00 [-45,0; 20,0] n=26	-15,00 [-60,0; 0,0] n=23
kwestionariusza względem wartości początkowych – mediana [zakres]	Uczucia	26		0,00 [-43,8; 50,0] n=27	0,00 [-43,8; 62,5] n=31
		52		0,00 [-37,5; 75,0] n=26	0,00 [-50,0; 18,8] n=23

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tygodnie]	Ref.	Pacjenci z grupy I i II, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali profilaktyczne leczenie konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia IX N=27 (26 i 52 tydzień)	Pacjenci z grupy I i II, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie doraźne konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia IX N=31 (26 tydzień) N=24 (52 tydzień)
	Samocena	26		-5,00 [-25,0; 15,0] n=27	-5,00 [-35,0; 25,0] n=30
		52		-7,50 [-45,0; 20,0] n=26	-5,00 [-35,0; 15,0] n=24
	Sport i czas wolny	26		-7,50 [-70,0; 25,0] n=22	-20,0 [-40,0; 35,0] n=21
		52		-0,62 [-55,0; 27,5] n=20	-17,50 [-55,0; 17,5] n=16
	Praca i szkoła	26		0,00 [-31,3; 52,1] n=22	-6,25 [-31,3; 18,8] n=25
		52		0,00 [-31,3; 25,0] n=22	-3,13 [-41,7; 25,0] n=20
	Radzenie sobie z hemofilią	26		0,00 [-100,0; 100,0] n=27	-8,33 [-66,7; 75,0] n=31
		52		0,00 [-66,7; 33,3] n=27	4,17 [-66,7; 66,7] n=24
	Leczenie	26		-6,25 [-18,8; 18,8] n=27	0,00 [-53,1; 37,5] n=31
		52		-6,25 [-30,8; 15,6] n=27	-4,69 [-34,4; 34,3] n=24
	Przyszłość	26		-5,00 [-25,0; 10,0] n=26	0,00 [-30,0; 20,0] n=30

5.2. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B (populacja > 12 lat)



Punkt końcowy		Okres obserwacji [tygodnie]	Ref.	Pacjenci z grupy I i II, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali profilaktyczne leczenie konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia IX N=27 (26 i 52 tydzień)	Pacjenci z grupy I i II, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie doraźne konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia IX N=31 (26 tydzień) N=24 (52 tydzień)
	Plany rodzinne	52		-5,00 [-40,0; 20,0] n=26	-5,00 [-40,0; 15,0] n=23
		26		0,00 [-29,2; 12,5] n=15	0,00 [-43,8; 25,0] n=13
		52		0,00 [-25,0; 33,3] n=14	0,00 [-12,5; 12,5] n=11
		26		0,00 [-50,0; 66,7] n=26	0,00 [-25,0; 25,0] n=30
	Partnerstwo i seksualność	52		bd	bd

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów w wieku powyżej 17 lat, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa i przeprowadzili ocenę jakości życia; N – liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa i przeprowadzili ocenę jakości życia; n- liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eftrenonakogu alfa i przeprowadzili ocenę jakości życia w danym punkcie czasowym; bd-brak danych; ^poprawę definiowano jako 7-punktowy spadek uzyskanego wcześniej wyniku; ^^ poprawę definiowano jako 10-punktowy spadek uzyskanego wcześniej wyniku; *Obliczono przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Uzyskane wyniki w zakresie jakości życia wskazują, że profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa wiąże się z uzyskaniem poprawy jakości życia u pacjentów cierpiących na hemofilię B, głównie w zakresie następujących domen kwestionariusza Haem-A-QoL: zdrowie fizyczne, samoocena, sport i czasu wolnego, leczenie oraz przyszłość [23], [25], [26].

W badaniu nie przedstawiono wyników z zakresu jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Haemo-QoL u dzieci pomiędzy 13. a 17. rokiem życia ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów którzy wypełnili kwestionariusze [25].

Dodatkowo, w niniejszej części analizy przytoczono wyniki analizy *post hoc* [59] (w pełni omówionej w rozdz.6 i rozdz. 14.6, jako badanie o niższej wiarygodności) badania B-LONG z zakresu porównania zużycia czynników krzepnięcia pomiędzy profilaktyką eftrenonakogiem alfa a profilaktyką konwencjonalnymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia IX, ponieważ analiza ta zawierała jedyne dostępne dane z zakresu tego punktu końcowego umożliwiając porównanie analizowanej interwencji i komparatora.

Tabela 29. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem tygodniowego zużycia czynnika krzepnięcia IX w porównaniu do rekombinowanych czynników krzepnięcia IX stosowanych przed rozpoczęciem badania w ramach profilaktyki; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I	Grupa II
Tygodniowe zużycie konwencjonalnego rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX stosowanego przed rozpoczęciem badania – mediana (j.m./kg)	[59]	105,1 N=14	83,9 N=11
Tygodniowe zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc stosowanego w trakcie trwania badania – mediana (j.m./kg)		42,5 N=14	51,6 N=11
MD*		62,6* [$p^{\wedge} < 0,001$]	32,2 [$p^{\wedge} = 0,054$]

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; FIX-czynniki krzepnięcia IX; MD-różnica median; *Obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; p^{\wedge} -przedstawione w publikacji źródłowej/

Wyniki przeprowadzonej analizy *post hoc*, wskazują, że stosowanie eftrenonakogu alfa w ramach cotygodniowej profilaktyki w porównaniu do konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym zużyciem czynnika krzepnięcia IX (o około 59,6% mniejsze zużycie eftrenonakogu alfa w porównaniu do konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia). Wśród tej grupy pacjentów, najczęściej stosowanym schematem leczenia przed rozpoczęciem badania, było podwanie czynnika krzepnięcia dwa razy w tygodniu (10/14 pacjentów), podczas gdy eftrenonakog alfa stosowany był raz w tygodniu [59]. Również w przypadku pacjentów stosujących eftrenonakog alfa w ramach profilaktyki z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku obserwowano tendencję do redukcji zużycia czynnika krzepnięcia o około 38,5% w porównaniu do konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia ($p=0,054$). Wśród tej grupy pacjentów, stosowanym schematem leczenia przed rozpoczęciem badania, było podwanie czynnika krzepnięcia dwa razy w tygodniu (7/11 pacjentów) lub

trzy razy w tygodniu 4/11, podczas gdy eftrenonakog alfa stosowano w odstępach, których mediana wynosiła 12,5 dnia [59].

Inne punkty końcowe analizowane w badaniu B-LONG [7]–[26]

Dodatkowo przeprowadzono analizę skutków zmiany stosowanego leczenia profilaktycznego innymi czynnikami krzepnięcia IX (osoczowymi lub rekombinowanymi) na profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa. Analizą objęto pacjentów biorących udział w badaniu B-LONG przez co najmniej 6 miesięcy, którzy otrzymywali cotygodniową profilaktykę eftrenonakogiem alfa (w dawce 50 j.m./kg/tydzień) lub profilaktykę z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku (w dawce 100 j.m./kg początkowo co 10 dni). Od pacjentów zebrano informacje dotyczące stosowanych dawek i tygodniowego zużycia przyjmowanego przed badaniem preparatu czynnika krzepnięcia IX oraz liczby występujących krwawień w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania i porównano je z danymi dotyczącymi dawkowania i tygodniowego zużycia eftrenonakogu alfa oraz rocznego wskaźnika krwawień w trakcie trwania badania. Z uczestników badania B-LONG dla 39 pacjentów zgromadzono wystarczające dane na potrzeby planowanej analizy wyników (26 pacjentów z grupy stosującej cotygodniowe leczenie eftrenonakogiem alfa i 13 pacjentów z grupy stosującej profilaktykę z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku). **Przed rozpoczęciem badania większość (27/39; 69,2%) pacjentów otrzymywała preparat czynnika krzepnięcia IX dwa razy w tygodniu, natomiast w trakcie badania eftrenonakog alfa wstrzykiwany był co 1-2 tygodnie, co w przybliżeniu oznacza 30-50% redukcję tygodniowego zużycia leku w porównaniu do schematu stosowanego przed rozpoczęciem badania.** Roczny wskaźnik krwawień przez ostatnie 3 miesiące trwania badania B-LONG utrzymywał się na niskim poziomie i był porównywalny z częstością krwawień obserwowaną przed rozpoczęciem badania u pacjentów leczonych profilaktycznie ($p > 0,05$) [14]. Dodatkowo przeprowadzona symulacja w oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny wykazała, że stosowanie eftrenonakogu alfa w schemacie cotygodniowej profilaktyki (dawka 50 j.m./kg) pozwala na utrzymanie stężenia czynnika IX w stanie stabilnym na poziomie co najmniej 1 j.m./dL u 95,4% pacjentów, podczas gdy taki poziom czynnika IX może osiągnąć jedynie 31,3% pacjentów leczonych innym czynnikiem krzepnięcia IX w dawce 50 j.m./kg/tydzień. Podobnie w przypadku stosowania eftrenonakogu alfa w schemacie leczenia profilaktycznego z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, stężenie czynnika IX w stanie stabilnym na poziomie co najmniej 1 j.m./dL może uzyskać 89,2% pacjentów stosujących 100 j.m./kg eftrenonakogu alfa co 10 dni i 52,8% pacjentów stosujących 100 j.m./kg eftrenonakogu alfa co 14 dni w porównaniu do 19,9% i 1,5% pacjentów otrzymujących inny czynnik krzepnięcia IX w tej samej dawce odpowiednio co 10 i 14 dni [14].

Z 48 pacjentów, u których stosowano profilaktyczne leczenie innym czynnikiem krzepnięcia IX przed rozpoczęciem badania, 33 pacjentów przydzielono do grupy I (cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa w dawce 50 j.m./kg), a 15 do grupy II (profilaktyczne podawanie eftrenonakogu

alfa z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku w dawce 100 j.m./kg początkowo co 10 dni). 67% pacjentów inny czynnik krzepnięcia IX stosowany przed rozpoczęciem badania przyjmowało dwa razy w tygodniu, 18% trzy razy w tygodniu, a 13% raz w tygodniu. W przypadku 21 pacjentów zakwalifikowanych do grupy I, mediana dawki czynnika krzepnięcia IX stosowanego przed rozpoczęciem badania dwa razy w tygodniu wynosiła 72,7 j.m./kg/tydzień, a mediana dawki eftrenonakogu alfa w trakcie ostatnich 3 miesięcy badania B-LONG wynosiła 36,4 j.m./kg/tydzień. Z kolei u 9 pacjentów zakwalifikowanych do grupy II mediana dawki czynnika krzepnięcia IX stosowanego przed rozpoczęciem badania dwa razy w tygodniu wynosiła 75,9 j.m./kg/tydzień, a mediana dawki eftrenonakogu alfa w trakcie ostatnich 3 miesięcy badania B-LONG wynosiła 103 j.m./kg przy wstrzyknięciach w odstępach czasu, którego mediana wynosiła 13,5 dnia (mediana całkowitej tygodniowej dawki eftrenonakogu alfa wynosiła 56,5 j.m./kg). Mediana wskaźnika ABR u pacjentów z grupy I, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie profilaktyczne innym czynnikiem krzepnięcia IX (N=33) wynosiła 2,5 w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania i zmniejszyła się do 2,1 w trakcie trwania badania B-LONG. Natomiast u pacjentów z grupy II, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie profilaktyczne innym czynnikiem krzepnięcia IX (N=15) wartości mediany wskaźnika ABR wynosiły odpowiednio 2,0 (przed rozpoczęciem badania) i 0,0 (w trakcie badania) [15].

Tabela 30. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem wskaźnika ABR u pacjentów ze stawami docelowymi; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, pacjenci u których występowały stawy docelowe, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=35	Grupa II N=8
Wskaźnik ABR dla krwawień do stawów docelowych – mediana [IQR]	Ogółem		1,03 [0,00; 3,07]	2,20 [0,00; 3,75]
	Krwawienia samoistne		0,00 [0,00; 1,10]	2,20 [0,00; 3,75]
	Krwawienia pourazowe		0,00 [0,00; 1,11]	0,00 [0,00; 0,00]
Odsetek pacjentów ze stawami docelowymi, u których podczas leczenia profilaktycznego nie wystąpiły krwawienia do stawów docelowych – n (%)			17 (48,6%)	3 (37,5%)
Tygodniowa dawka leku stosowana u pacjentów ze stawami docelowymi (j.m./kg) – mediana [IQR]			46,26 [37,98; 54,55]	69,48 [57,28; 77,45]
Przeciętny odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku u pacjentów ze stawami docelowymi (dni) - mediana [IQR]			6,98 [6,88; 7,00]	10,25 [9,45; 12,72]
Tygodniowa dawka leku stosowana u pacjentów ze stawami docelowymi (j.m./kg) – mediana [IQR]	W trakcie leczenia rFIX (przed rozpoczęciem badania-ang. <i>prestudy</i>)	[9]	111,28 [95,56; 116,76] N=6 [^]	-
	W trakcie leczenia rFIXFc w ramach badania (ang. <i>on-study</i>)		50,61 [39,61; 60,61] N=6 [^]	-
Przeciętny odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku u pacjentów ze stawami docelowymi (dni) - mediana [IQR]	W trakcie leczenia rFIX (przed rozpoczęciem badania-ang. <i>prestudy</i>)		3,50 [2,33; 3,50] N=6 [^]	-
	W trakcie leczenia rFIXFc w ramach badania (ang. <i>on-study</i>)		6,92 [6,79; 6,97] N=6 [^]	-

Grupa I – cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; IQR-zakres międzykwartylowy; rFIX-rekombinowany czynnik krzepnięcia IX; rFIXFc- rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); [^]pacjenci ze stawami docelowymi, dla których dostępne były dane dotyczące leczenia rFIX przed rozpoczęciem badania, a w trakcie badania pacjenci ci stosowali leczenie profilaktyczne rFIXFc (z grupy otrzymującej profilaktykę z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, nikt nie spełnił tych kryteriów).

Występowanie stawu docelowego (ang. *target joint*; definiowanego jako staw do którego w ciągu 12 tygodni występowały co najmniej 3 krwawienia) przed rozpoczęciem badania stwierdzono łącznie u 44 (47,8%) pacjentów zakwalifikowanych do leczenia profilaktycznego w grupie I (cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; N=36) lub w grupie II (profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; N=8) [20] (w ref. [9] podano, że stawy docelowe występowały u 43 pacjentów leczonych profilaktycznie, w tym u 35 z grupy I i 8 z grupy II). Wskaźnik ABR u pacjentów ze stawami docelowymi utrzymywał się na niskim poziomie w trakcie trwania badania, był również niski w porównaniu do wskaźnika ABR obserwowanego u pacjentów ze stawami docelowymi w czasie wcześniejszego leczenia rFIX [9]. Z 44 pacjentów, u których występowały stawy docelowe przed rozpoczęciem badania u 10 (22,7%) pacjentów w trakcie trwania badania B-LONG nie obserwowano wystąpienia żadnego krwawienia do stawu. Ogólnie u wszystkich pacjentów łącznie stwierdzono występowanie 108 stawów docelowych przed rozpoczęciem badania, z czego w przypadku 60,2% (65/108) stawów docelowych w trakcie badania nie raportowano występowania do nich żadnych krwawień. Nie obserwowano występowania żadnych krwawień do 47,1% (16/34) stawów skokowych, 55,3% (21/38) stawów kolanowych oraz 85,2% (23/27) stawów łokciowych. Mediana liczby wstrzyknięć eftrenonakogu alfa koniecznych do opanowania krwawienia wynosiła 1 w przypadku wszystkich pacjentów, u których stwierdzono występowanie stawów docelowych [20]. Przeprowadzona analiza wykazała także, że przeciętna dawka rFIXFc stosowana u pacjentów ze stawami docelowymi była niższa niż dawka rFIX stosowanego przed rozpoczęciem badania, a u pacjentów ze stawami docelowymi rFIXFc podawano rzadziej niż rFIX stosowany przed rozpoczęciem badania [9].

Profil farmakokinetyczny

Tabela 31. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) oraz czynnika krzepnięcia IX stosowanego przed rozpoczęciem badania; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Parametry farmakokinetyczne rFIXFc Średnia [95% CI] N=22	Parametry farmakokinetyczne rFIX Średnia [95% CI] N=22	p dla porównania rFIXFc vs rFIX
C_{max} [j.m./dL]	[24], [25], [26]	40,81 [33,60; 49,58]	43,08 [36,69; 50,59]	0,491
AUC [j.m*godz./dL na j.m./kg]	[11], [25], [26]	31,32 [27,88; 35,18]	15,77 [14,02; 17,74]	<0,001
t_{1/2} alfa [godz.]	[24], [25], [26]	5,0279 [3,2032; 7,8919]	2,4113 [1,6183; 3,5930]	0,014
t_{1/2} beta [godz.]	[10], [11], [19], [25], [26]	82,12 [71,39; 94,46]	33,77 [29,13; 39,15]	<0,001
CL [mL/godz./kg]	[11], [25], [26]	3,193 [2,843; 3,587]	6,340 [5,637; 7,131]	<0,001
MRT [godz.]	[11], [25], [26]	98,60 [88,16; 110,29]	41,19 [35,98; 47,15]	<0,001
V_d [ml/kg]	[11], [25], [26]	314,8 [277,8; 356,8]	261,1 [222,9; 305,9]	0,008

Punkt końcowy	Ref.	Parametry farmakokinetyczne rFIXFc Średnia [95% CI] N=22	Parametry farmakokinetyczne rFIX Średnia [95% CI] N=22	p dla porównania rFIXFc vs rFIX
IR [j.m./dL na j.m./kg]	[11], [25], [26]	0,9211 [0,7710; 1,1004]	0,9451 [0,8149; 1,0961]	0,713
Czas do osiągnięcia aktywności czynnika IX na poziomie 1% [dni]	[10], [11], [19], [25], [26]	11,224 [10,200; 12,350]	5,087 [4,579; 5,651]	<0,001
Czas do osiągnięcia aktywności czynnika IX na poziomie 3% [dni]	[11], [25], [26]	5,767 [5,066; 6,565]	2,832 [2,568; 3,123]	<0,001

C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu; AUC-pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under curve*); IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. *incremental recovery*). $t_{1/2}$ – okres półtrwania (ang. *half-life*) - $t_{1/2}$ alfa i beta oznaczają okres półtrwania dystrybucji i eliminacji leku określony za pomocą farmakokinetycznego modelu dwukompartamentowego. CL – klirens (ang. *clearance*). MRT – średni czas pozostawania leku w organizmie (ang. *mean residence time*); Vd – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution at steady state*); rFIXFc – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); rFIX – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (produkt leczniczy BeneFIX®); CI – przedział ufności; bd-brak danych; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, u których przeprowadzono ocenę profilu farmakokinetycznego analizowanych interwencji (pacjenci przynależący do grupy stosującej cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa).

Przeprowadzono analiza profili farmakokinetycznych wykazała, że podanie eftrenonakogu alfa wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) wzrostem w zakresie pola powierzchni pod krzywą (AUC), średniego czasu pozostawania leku w organizmie (MRT) oraz czasu do uzyskania aktywności czynnika krzepnięcia IX na poziomie 3%, przy równoczesnym istotnym statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszeniu klirensu (CL) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX – nonakogu alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) [10].

Skuteczność kliniczna eftrenonakogu alfa w leczeniu okołoperacyjnym

Tabela 32. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w leczeniu okołoperacyjnym; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B poddana dużym zabiegom chirurgicznym, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Pacjenci otrzymujący eftrenonakog alfa w okresie okołoperacyjnym N=12
Liczba przeprowadzonych dużych zabiegów chirurgicznych, n	[12], [25], [26]	14
Liczba wstrzyknięć leku konieczna do utrzymania hemostazy w trakcie dużego zabiegu operacyjnego – mediana [zakres]	[25], [26]	1,00 [1,0; 4,0]
Dawka eftrenonakogu alfa na jedno wstrzyknięcie konieczna do utrzymania hemostazy w trakcie operacji [j.m./kg] – mediana [zakres]	[12], [25], [26]	90,91 [49,4; 142,3]
Całkowita dawka eftrenonakogu alfa konieczna do utrzymania hemostazy w trakcie operacji [j.m./kg] – mediana [zakres]	[25], [26]	102,59 [49,4; 264,5]
Szacowana całkowita utrata krwi w trakcie zabiegu [ml] – mediana [zakres]	[18], [25], [26]	65,50 [0,0; 300,0]
Utrata krwi po zabiegu [ml] – mediana [zakres]	[18]	0,00 [0,0; 500,0]
Liczba transfuzji koniecznych w trakcie zabiegu – n	[25], [26]	0 transfuzji
		1 transfuzja
		2 transfuzje
		3 transfuzje
		≥ 3 transfuzje

n-liczba zabiegów/transfuzji.

Ze 123 pacjentów biorących udział w badaniu B-LONG, 12 pacjentów zostało poddanych dużym zabiegom chirurgicznym (2 pacjentów przeszło po 2 operacje stąd łącznie w trakcie trwania badania przeprowadzono 14 dużych zabiegów chirurgicznych). Większość interwencji (11/14) stanowiły zabiegi ortopedyczne. Z 12 pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do grupy leczenia okołoperacyjnego (grupa IV), 2 pacjentów po zabiegu włączono do grupy I (cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa), 4 pacjentów brało udział jedynie w leczeniu okołoperacyjnym, a 6 przed zabiegiem leczonych było w ramach cotygodniowego leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa (5 pacjentów) lub doraźnego leczenia eftrenonakogiem alfa (1 pacjent). Większość pacjentów (11/12) otrzymało przed zabiegiem profilaktyczne leczenie eftrenonakogiem alfa (zakres: około 2 tygodni do 12 miesięcy), jeden pacjent leczony był doraźnie przed zabiegiem. Przerwa pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku podczas leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa przed zabiegiem chirurgicznym wynosiła najczęściej tydzień (u 9/12 pacjentów), a najczęściej stosowana dawka leku wynosiła 50 j.m./kg (u 5/12 pacjentów). Ogólnie w przypadku 12/14 (85,7%) dużych zabiegów chirurgicznych jedno wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa wystarczało do utrzymania hemostazy podczas okresu operacyjnego (czas od podania dawki leku przed zabiegiem do momentu zakończenia operacji), a mediana stosowanej dawki eftrenonakogu alfa na wstrzyknięcie wynosiła 90,9 j.m./kg. Większość pacjentów otrzymała maksymalnie 1-3 wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa w dniu zabiegu, w przypadku większości pacjentów podano również maksymalnie 2-3 wstrzyknięcia leku w ciągu 1-3 dni po operacji. Całkowita dzienna dawka eftrenonakogu alfa u większości pacjentów zmniejszała się w trakcie 4-14 dni po operacji względem dni 1-3 po zabiegu. Mediana całkowitego zużycia eftrenonakogu alfa w dniach 1-14 wyniosła 432,3 j.m./kg (zakres: 98,6-1084,7 j.m./kg). W przypadku mniejszych zabiegów operacyjnych u większości pacjentów wystarczająca była jedna dawka przedoperacyjna eftrenonakogu alfa (zakres: 39,7–103,6 j.m./kg) [12].

Odpowiedź hemostatyczna podczas wszystkich dużych zabiegów operacyjnych została oceniona przez lekarza/chirurga jako doskonała (13/14 zabiegów) lub dobra (1/14 zabiegów) [12], [13], [18]. Podobnie w przypadku 10/12 mniejszych operacji odpowiedź hemostatyczna została określona jako doskonała (w przypadku 2 pozostałych odpowiedź hemostatyczną oceniono jako odpowiednio dobrą i słabą). Utrata krwi w trakcie operacji jak i w okresie pooperacyjnym była porównywalna z obserwowaną u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia, poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym. Dwóch pacjentów, u których obserwowano największą utratę krwi otrzymało transfuzję krwi w okresie pooperacyjnym [12], [18].

Analiza długoterminowej skuteczności klinicznej eftrenonakogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie B-LONG (pacjenci w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B) – wyniki badania B-YOND [27]–[31]; mediana okresu obserwacji w chwili prezentowania wyników badania wynosiła 27,6 miesięcy (zakres: 3,2; 32,7 miesięcy), mediana okresu leczenia eftrenonakogiem alfa liczona od momentu rozpoczęcia badania B-LONG wynosiła 39,5 miesięcy (zakres: 8,1; 52,6 miesięcy).

Z 115 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu B-LONG, 93 (81%) pacjentów zostało włączonych do badania B-YOND. W momencie prezentowania wyników (17 października 2014 roku) 18 pacjentów zakończyło udział w badaniu, 7 przerwało udział, a 68 nadal uczestniczyło w badaniu B-YOND. Większość pacjentów w trakcie badania B-YOND kontynuowała stosowany wcześniej w badaniu B-LONG schemat leczenia eftrenonakogiem alfa - 29/90 (32%) pacjentów przyjmujących leczenie profilaktyczne bądź doraźne eftrenonakogiem alfa w czasie badania B-LONG zmieniło stosowany schemat leczenia (w tym 9/19 pacjentów zmieniło leczenie doraźne na profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa, ale 1 pacjent ponownie powrócił do grupy leczonej doraźne). Wśród pacjentów leczonych profilaktycznie w trakcie badania B-LONG (N=71) u 78% pacjentów całkowita tygodniowa dawka eftrenonakogu alfa nie zmieniła się lub uległa zmniejszeniu w trakcie badania B-YOND. Natomiast u 89% pacjentów zachowano lub wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku [28].

Tabela 33. Skuteczność kliniczna czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-YOND [27]–[31].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=50	Grupa II N=30	Grupa III N=13*	Grupa IV N=15
Średnia tygodniowa profilaktyczna dawka eftrenonakogu alfa (j.m./kg) – mediana [IQR]		[28]	49,5 [39,9; 62,8]	50,2 [48,2; 61,5]	61,7 [41,5; 81,8]	bd
Średni czas pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami eftrenonakogu alfa (dni) – mediana [IQR]			-	13,7 [10,1; 14,0]	6,9 [4,9; 7,0]	bd
Roczny wskaźnik krwawień – mediana	Ogółem		2,3	2,3	2,4	11,3
	Krwawienia samoistne		0,8	0,7	0,4	4,7
	Krwawienia samoistne do stawów	0,4	0,4	0,0	2,8	

Grupa I: cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa w dawce 20-100 j.m./kg co 7 dni; grupa II: indywidualne profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa w dawce 100 j.m./kg co 8-16 dni; grupa III: zmodyfikowane leczenie profilaktyczne (w przypadku pacjentów, u których optymalne dawkowanie eftrenonakogu alfa nie została osiągnięta w pozostałych schematach leczenia profilaktycznego); Grupa IV: leczenie doraźne; bd-brak danych; IQR-rozstęp międzykwartyowy; *eden pacjent z badania B-LONG stosujący zmodyfikowane leczenie profilaktyczne nie został uwzględniony w analizie, ponieważ nie spełnił kryteriów długości trwania okresu skuteczności.

Mediana rocznego wskaźnika krwawień była niska u pacjentów stosujących profilaktyczne leczenie eftrenonakogiem alfa. We wszystkich grupach leczonych profilaktycznie mediana wskaźnika ABR wynosiła <1 dla krwawień samoistnych oraz krwawień samoistnych do stawów. W przypadku 87% krwawień do opanowania krwawienia wystarczyło 1 wstrzyknięcie leku, a w przypadku 97% krwawień 1 lub 2 wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa [28].

U żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu B-YOND nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [28].

U 7 pacjentów w wieku ≥ 12 lat biorących udział w badaniu B-YOND przeprowadzono 14 dużych zabiegów chirurgicznych, z których większość były to zabiegi ortopedyczne. Mediana całkowitej dawki eftrenonakogu alfa w dniu operacji wynosiła 135,92 j.m./kg (zakres: 60,6; 317,9 j.m./kg). W

przypadku 12 z 14 zabiegów chirurgicznych do utrzymania hemostazy podczas operacji wystarczyło pojedyncze wstrzyknięcie leku. Odpowiedź hemostatyczną podczas operacji oceniono jako doskonałą w przypadku 12 zabiegów, a w jednym przypadku jako dobrą. Utratę krwi oszacowano podczas 12 dużych zabiegów chirurgicznych i wyniosła ona 0-1,000 ml w trakcie operacji i 1-1,000 ml w okresie pooperacyjnym. U jednego pacjenta podczas przeszczepu wątroby utrata krwi wyniosła 5,000 ml i u pacjenta konieczna była transfuzja. U żadnego pacjenta nie obserwowano występowania krwawienia w czasie okresu pooperacyjnego czy w trakcie rehabilitacji [29].

W trakcie badania B-YOND u 17 pacjentów wykonano 23 mniejszych zabiegów operacyjnych przed którymi pacjentom podano eftrenonakog alfa. Mediana wstrzyknięć eftrenonakogu alfa wynosiła 1,0 (zakres: 1; 3), a mediana całkowitej dawki leku 79,84 j.m./kg (zakres: 38,5; 200,0 j.m./kg). Odpowiedź hemostatyczną oceniono w przypadku 10 mniejszych zabiegów operacyjnych jako doskonałą (n=9) lub dobrą (n=1) [29].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ HEMOFILII B (POPULACJA MIESZANA ≥12 LAT)

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); nieukończenie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego; zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane; populacja w wieku ≥12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=63	Grupa II N=29	Grupa III N=27
Nieukończenie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego – n (%)			1 (1,6%*)	0 (0,0%*)	1 (3,7%*)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – n (%)			5 (7,94%)	4 (13,79%)	4 (14,81%)
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane – n (%)	Dławica piersiowa	[25], [26]	1 (1,59%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	Zrosty brzucha		1 (1,59%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	Przepuklina pachwinowa		0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,70%)
	Niedrożność jelit		0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,70%)
	Niedrożność jelita cienkiego		0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,70%)
	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego		0 (0,00%)	1 (3,45%)	0 (0,00%)
	Zapalenie tkanki łącznej		1 (1,59%)	0 (0,00%)	1 (3,70%)
	Infekcje związane ze stosowanym sprzętem medycznym		1 (1,59%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	Ropień okołomigdałkowy		0 (0,00%)	1 (3,45%)	0 (0,00%)

Punkt końcowy		Ref.	Grupa I N=63	Grupa II N=29	Grupa III N=27
	Wypadek drogowy		0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,70%)
	Bóle stawów		1 (1,59%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	Nowotwór złośliwy wątroby		0 (0,00%)	1 (3,45%)	0 (0,00%)
	Uropatia zaporowa		0 (0,00%)	1 (3,45%)	0 (0,00%)
Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – n (%)			29 (46,03%)	17 (58,62%)	11 (40,74%)
Poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – n (%)	Nudności	[25], [26]	1 (1,59%)	2 (6,90%)	0 (0,00%)
	Alergia na ukąszenia stawonogów		0 (0,00%)	2 (6,90%)	0 (0,00%)
	Zapalenie nosogardzieli		13 (20,63%)	4 (13,79%)	1 (3,70%)
	Grypa		5 (7,94%)	0 (0,00%)	4 (14,81%)
	Zakażenia górnych dróg oddechowych		4 (6,35%)	2 (6,90%)	1 (3,70%)
	Zapalenie zatok		3 (4,76%)	2 (6,90%)	0 (0,00%)
	Zranienie		1 (1,59%)	2 (6,90%)	0 (0,00%)
	Wzrost masy ciała		1 (1,59%)	0 (0,00%)	2 (7,41%)
	Bóle stawów		6 (9,52%)	2 (6,90%)	0 (0,00%)
	Ból mięśniowo-szkieletowy		2 (3,17%)	2 (6,90%)	0 (0,00%)
	Ból pleców		0 (0,00%)	1 (3,45%)	2 (7,41%)
	Ból głowy		2 (3,17%)	2 (6,90%)	2 (7,41%)
	Zawroty głowy		3 (4,76%)	2 (6,90%)	0 (0,00%)
	Kaszel		0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (11,11%)
Nadciśnienie	3 (4,76%)	2 (6,90%)	1 (3,70%)		

Grupa I: cotygodniowa profilaktyka; Grupa II: profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III: leczenie dorażne; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX®) lub eftrenonakogu alfa.

łącznie ze 119 pacjentów biorących udział w badaniu B-LONG (z grupy I - cotygodniowe leczenie profilaktyczne, grupy II - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku i grupy III - leczenie dorażne) u 88 (73,9%) pacjentów odnotowano występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w czasie leczenia eftrenonakogiem alfa (nie włączając zdarzeń niepożądanych, które występowały podczas leczenia okołoperacyjnego). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi z częstością $\geq 5\%$ łącznie u pacjentów z grupy I, II i III) były: zapalenie nosogardzieli, grypa, bóle stawów, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle głowy i nadciśnienie tętnicze. Większość z nich została przez lekarzy oceniona jako niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem eftrenonakogiem alfa. łącznie ze 119 pacjentów u 13 osób (10,9%) wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane. U jednego pacjenta odnotowano jedno ciężkie działanie niepożądane określone jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Nie obserwowano występowania żadnych naczyniowych zdarzeń zakrzepowych, ciężkich reakcji nadwrażliwości czy anafilaksji, ani żadnych zgonów w trakcie trwania badania [11].

5.2. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix[®], rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B (populacja > 12 lat)



Tabela 35. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa Ia N=23	Grupa Ib N=63	Grupa II N=29	Grupa III N=27
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (TEAE) występujące w trakcie leczenia ¹	[25], [26]	2 (8,7%*)	45 (71,4%*)	23 (79,3%*)	20 (37,0%*)
Co najmniej jedno działanie niepożądane (TEAE) występujące w trakcie leczenia ¹ związane z zastosowanym leczeniem [^]		0 (0,0%*)	5 (7,9%*)	4 (13,8%*)	1 (3,7%*)
Co najmniej jedno ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenie niepożądane (TEAE) występujące w trakcie leczenia ¹		0 (0,0%*)	5 (7,9%*)	4 (13,8%*)	4 (14,8%*)
Co najmniej jedno ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane (TEAE) występujące w trakcie leczenia ¹ związane z zastosowanym leczeniem [^]		0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	1 (3,4%*)	0 (0,0%*)

Grupa Ia: cotygodniowe leczenie profilaktyczne produktem leczniczym BeneFIX[®]. Grupa Ib: cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa; Grupa II: profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III: leczenie doraźne. TEAE¹ (ang. *treatment-emergent adverse events*) - definiowane jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podaniu produktu leczniczego BeneFIX[®] lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc lub jako zdarzenia niepożądane występujące przed podaniem pierwszej dawki ww. leków, ale które uległy nasileniu w trakcie terapii; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX[®]) lub eftrenonakogu alfa; [^]związane z zastosowanym leczeniem, prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, brak informacji dotyczących związku leku z zastosowanym leczeniem; *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); potencjalnie klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych-hematologia i biochemia krwi; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=63 n (%*)	Grupa II N=29 n (%*)	Grupa III N=27 n (%*)
Białe krwinki $<3,0 \times 10^9/L$	[25], [26]	2 (3,2%) n=62	0 (0,0%) n=28	2 (7,4%) n=27
Białe krwinki $\geq 16 \times 10^9/L$		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Limfocyty $<0,8 \times 10^9/L$		1 (1,7%) n=60	2 (7,1%) n=28	3 (11,5%) n=26
Limfocyty $>12 \times 10^9/L$		0 (0,0%) n=60	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=26
Neutrofile $<1,5 \times 10^9/L$		2 (3,3%) n=60	0 (0,0%) n=28	1 (3,8%) n=26
Neutrofile $>13,5 \times 10^9/L$		0 (0,0%) n=60	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=26
Monocyty $>2,5 \times 10^9/L$		0 (0,0%) n=60	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=26
Eozynofile $>1,6 \times 10^9/L$		0 (0,0%) n=60	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=26
Bazofile $>1,6 \times 10^9/L$		0 (0,0%) n=60	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=26
Czerwone krwinki $\leq 3,5 \times 10^{12}/L$		1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=63 n (%)*	Grupa II N=29 n (%)*	Grupa III N=27 n (%)*
		n=62	n=28	n=27
Czerwone krwinki $\geq 6,4 \times 10^{12}/L$		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Hemoglobina ≤ 115 g/L		1 (1,6%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Hemoglobina ≥ 190 g/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Hematokryt $\leq 37\%$		4 (6,5%) n=62	0 (0,0%) n=28	2 (7,4%) n=27
Hematokryt $\geq 60\%$		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Płytki krwi $\leq 75 \times 10^9/L$		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	1 (3,7%) n=27
Płytki krwi $\geq 700 \times 10^9/L$		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Aminotransferaza alaninowa 3-krotnie powyżej górnego poziomu normy		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	2 (7,4%) n=27
Aminotransferaza asparaginianowa 3-krotnie powyżej górnego poziomu normy		2 (3,2%) n=62	1 (3,6%) n=28	1 (3,7%) n=27
Fosfataza alkaliczna 3-krotnie powyżej górnego poziomu normy		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Całkowita bilirubina $\geq 34,2$ $\mu\text{mol}/L$		1 (1,6%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Poziom azotu mocznikowego we krwi $\geq 10,7$ mmol/L		1 (1,6%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Kreatynina $\geq 176,8$ $\mu\text{mol}/L$		1 (1,6%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Sód ≤ 126 mmol/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Sód ≥ 156 mmol/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Potas ≤ 3 mmol/L	[25], [26]	0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Potas ≥ 6 mmol/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Chlorki ≤ 90 mmol/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Chlorki ≥ 118 mmol/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Fosforany $\leq 0,55$ mmol/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	1 (3,7%) n=27
Fosforany $\geq 1,71$ mmol/L		1 (1,6%) n=62	1 (3,6%) n=28	0 (0,0%) n=27
Glukoza $\leq 2,22$ mmol/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Glukoza $\geq 9,71$ mmol/L		4 (6,5%) n=62	1 (3,6%) n=28	0 (0,0%) n=27
Albumina ≤ 25 g/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Białko całkowite ≤ 45 g/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27
Białko całkowite ≥ 100 g/L		0 (0,0%) n=62	0 (0,0%) n=28	0 (0,0%) n=27

5.2. Analiza efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix[®], rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką postać hemofilii B (populacja > 12 lat)



Grupa I: cotygodniowe leczenie profilaktyczne; Grupa II: profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III: leczenie doraźne; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX[®]) lub eftrenonakogu alfa; n-liczba pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej jedną diagnostykę laboratoryjną krwi po rozpoczęciu badania; *Obliczono przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); istotne klinicznie nieprawidłowości lub istotna zmiana względem wartości początkowych w zakresie parametrów życiowych; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I n (%)*	Grupa II n (%)*	Grupa III n (%)*
Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i wzrost o $\geq 1^{\circ}$ względem wartości początkowych	[25], [26]	0 (0,0%) N=61	0 (0,0%) N=28	0 (0,0%) N=24
Tętno >120 uderzeń na minutę lub wzrost o >20 uderzeń na minutę względem wartości początkowych		1 (1,6%) N=62	2 (7,1%) N=28	0 (0,0%) N=24
Tętno <50 uderzeń na minutę lub spadek o >20 uderzeń na minutę względem wartości początkowych		2 (3,2%) N=62	1 (3,6%) N=28	0 (0,0%) N=24
Skurczowe ciśnienie krwi >180 mm Hg lub wzrost o >40 mm Hg względem wartości początkowych		0 (0,0%) N=62	1 (3,6%) N=28	0 (0,0%) N=24
Skurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub spadek o >30 mm Hg względem wartości początkowych		4 (6,5%) N=62	1 (3,6%) N=28	0 (0,0%) N=24
Rozkurczowe ciśnienie krwi >105 mm Hg lub wzrost o >30 mm Hg względem wartości początkowych		3 (4,8%) N=62	0 (0,0%) N=28	0 (0,0%) N=24
Rozkurczowe ciśnienie krwi <50 mm Hg lub spadek o >20 mm Hg względem wartości początkowych		5 (8,1%) N=62	4 (14,3%) N=28	0 (0,0%) N=24

Grupa I: cotygodniowe leczenie profilaktyczne; Grupa II: profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; Grupa III: leczenie doraźne; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX[®]) lub eftrenonakogu alfa; N-liczba pacjentów, u których przeprowadzono ocenę analizowanych parametrów przed rozpoczęciem badania i co najmniej jedną ocenę analizowanego parametru w trakcie badania; *Obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wpływ eftrenonakogu alfa na parametry krzepnięcia

Tabela 38. Zmiana parametrów krzepnięcia po podaniu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) i rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (produkt leczniczy BeneFIX[®]); populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	rFIX N=23	rFIXFc 1 dzień N=23	rFIXFc 26 tydzień N=23	rFIXFc 52 tydzień N=23
Poziom fragmentów protrombiny F1+2 (pmol/L) przed podaniem leku – średnia \pm SD	[25], [26]	134,1 \pm 64,93 n=23	130,0 \pm 57,55 n=23	131,6 \pm 42,43 n=20	176,7 \pm 112,36 n=19

Punkt końcowy		Ref.	rFIX N=23	rFIXFc 1 dzień N=23	rFIXFc 26 tydzień N=23	rFIXFc 52 tydzień N=23
Zmiana poziomu fragmentów protrombiny F1+2 (pmol/L) względem poziomu sprzed podania leku – średnia ±SD	1 godzina po podaniu leku		73,4 ± 171,68 n=23	8,6 ± 39,14 n=22	1,3 ± 51,64 n=20	Nie oceniano
	6 godzin po podaniu leku		7,8 ± 55,45 n=23	8,3 ± 38,66 n=22	-4,4 ± 45,95 n=20	Nie oceniano
	24 godziny po podaniu leku		-3,7 ± 34,39 n=23	9,8 ± 45,62 n=22	1,7 ± 27,14 n=18	Nie oceniano
	Maksymalna zmiana po podaniu leku		83,0 ± 168,71 n=23	30,9 ± 48,52 n=23	20,4 ± 49,38 n=19	Nie oceniano
Zawartość kompleksu trombina-antytrombina przed podaniem leku (ng/ml) – średnia ±SD			2,87 ± 2,891 n=23	2,87 ± 2,230 n=23	3,11 ± 4,075 n=20	4,28 ± 7,588 n=19
Zmiana zawartości kompleksu trombina-antytrombina względem wartości sprzed podania leku (ng/ml) – średnia ±SD	1 godzina po podaniu leku		6,67 ± 15,491 n=23	1,05 ± 4,019 n=22	0,11 ± 5,813 n=20	Nie oceniano
	6 godzin po podaniu leku		1,91 ± 7,303 n=23	1,07 ± 4,686 n=22	-0,09 ± 5,763 n=20	Nie oceniano
	24 godziny po podaniu leku		-0,58 ± 2,968 n=23	0,81 ± 6,095 n=22	-1,10 ± 4,308 n=18	Nie oceniano
	Maksymalna zmiana po podaniu leku		7,42 ± 15,416 n=23	3,63 ± 7,000 n=23	0,32 ± 5,969 n=19	Nie oceniano
Stężenie D-dimeru przed podaniem leku (ng/ml) – średnia ±SD			153,0 ± 119,37 n=23	176,2 ± 165,48 n=22	120,5 ± 73,38 n=20	134,7 ± 151,36 n=19
Zmiana stężenia D-dimeru względem wartości sprzed podania leku (ng/ml) - średnia ±SD	1 godzina po podaniu leku		35,9 ± 101,80 n=23	89,6 ± 509,24 n=21	-5,9 ± 28,18 n=20	Nie oceniano
	6 godzin po podaniu leku		47,6 ± 259,70 n=23	-39,6 ± 134,42 n=21	-9,4 ± 16,84 n=20	Nie oceniano
	24 godziny po podaniu leku		20,0 ± 85,93 n=23	-31,0 ± 138,22 n=21	-8,2 ± 26,06 n=18	Nie oceniano
	Maksymalna zmiana po podaniu leku		95,7 ± 266,98 n=23	100,6 ± 494,70 n=22	4,8 ± 16,10 n=19	Nie oceniano

rFIX - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX - nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) podawany przed rozpoczęciem badania; rFIXFc rekombinowany czynnik krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, u których przeprowadzono ocenę profilu farmakokinetycznego zarówno po podaniu rFIX jak i rFIXFc i w przypadku rFIXFc pomiar powtórzono po 26 tygodniach; n-liczba pacjentów, u których przeprowadzono ocenę farmakokinetyczną w danym punkcie czasowym; *Obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wykazano również, że w krótkim odstępie czasu od wstrzyknięcia leków, eftrenonakog i nonakog alfa charakteryzowały się generacją trombiny na podobnym poziomie. Natomiast po upływie co najmniej 6 godzin od wstrzyknięcia leków, generacja trombiny u pacjentów po podaniu eftrenonakogu alfa była znacznie większa niż w przypadku nonakogu alfa. Analiza regresji profilu generacji trombiny względem aktywności czynnika krzepnięcia IX wykazała porównywalną odpowiedź eftrenonakogu alfa oraz nonakogu alfa w zakresie generacji trombiny. Uzyskane wyniki z zakresu pomiaru generacji trombiny potwierdzają dłuższy okres aktywności rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa, rFIXFc) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa, rFIX) [7].

Profil bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa w leczeniu okołooperacyjnym

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w leczeniu okołooperacyjnym; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B poddana dużym zabiegom chirurgicznym, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].

Punkt końcowy	Ref.	Pacjenci otrzymujący eftrenonakog alfa w okresie okołooperacyjnym N=12
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (TEAE) występujące w trakcie leczenia ¹	[12], [25], [26]	10 (83,3%*)
Co najmniej jedno działanie niepożądane (TEAE) występujące w trakcie leczenia ¹ związane z zastosowanym leczeniem [^]	[12], [25], [26]	0 (0,0%*)
Co najmniej jedno nieciężkie zdarzenie (TEAE) niepożądane występujące w trakcie leczenia ¹	[25], [26]	8 (66,7%*)
Co najmniej jedno ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenie niepożądane (TEAE) występujące w trakcie leczenia ¹	[12], [25], [26]	3 (25,0%*)
Co najmniej jedno ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane (TEAE) występujące w trakcie leczenia ¹ związane z zastosowanym leczeniem [^]	[12], [25], [26]	0 (0,0%*)

TEAE¹ (ang. *treatment-emergent adverse events*) - definiowane jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po podaniu produktu leczniczego BeneFIX[®] lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc lub jako zdarzenia niepożądane występujące przed podaniem pierwszej dawki ww. leków, ale które uległy nasileniu w trakcie terapii; wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (BeneFIX[®]) lub eftrenonakogu alfa; [^]związane z zastosowanym leczeniem, prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, brak informacji dotyczących związku leku z zastosowanym leczeniem;*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

U pacjentów, którzy stosowali eftrenonakog alfa w ramach leczenia okołooperacyjnego, u 8 pacjentów odnotowano co najmniej jedno nieciężkie zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE), w tym 2 przypadki anemii oraz po jednym przypadku: zawrotów głowy, zaparc, nudności, wymiotów, osłabienia, bólu w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwości na lek, zapalenia tkanki łącznej, bólu proceduralnego, powikłań po zranieniu, zwiększenia masy ciała, zmniejszenia apetytu, bólu głowy, nerwobólu, neuropatii obwodowej, odczucia niepokoju, bezsenności, duszności, bólu gardła, nadmiernego pocenia, nadciśnienia i niedociśnienia. Natomiast u 3 pacjentów, którzy raportowali ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia odnotowano po jednym przypadku: tachykardii, sepsy, torbieli włosowatej oraz zgniecenia kończyny [25], [26]. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w trakcie okresu okołooperacyjnego charakteryzowały się głównie łagodnym lub umiarkowanym nasileniem [12].

Analiza długoterminowego profilu bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie B-LONG (pacjenci w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B) – wyniki badania B-YOND [27]–[31]; mediana okresu obserwacji w chwili prezentowania wyników badania wynosiła 27,6 miesięcy (zakres: 3,2; 32,7 miesięcy), a mediana okresu obserwacji liczona od momentu rozpoczęcia badania B-LONG wynosiła 39,5 miesięcy (zakres: 8,1; 52,6 miesięcy).

W trakcie trwania badania B-YOND 76% pacjentów raportowało wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 23% pacjentów co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. U 4 pacjentów stwierdzono wystąpienie działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem (1 ciężkie działanie niepożądane i 3 nieciężkie działania niepożądane). Nie stwierdzono występowania żadnych ciężkich reakcji nadwrażliwości ani naczyniowych zdarzeń zakrzepowych związanych z leczeniem eftrenonakogiem alfa [28].

W przypadku 12 pacjentów, u których wykonano zabiegi operacyjne (u 8 pacjentów duży zabieg operacyjny przeprowadzono w trakcie trwania badania B-YOND, a u 4 duży zabieg wykonano w trakcie badania B-LONG, natomiast okres pooperacyjny i rehabilitacji miał miejsce w trakcie badania B-YOND), u 3 pacjentów (25%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie okresu okołoperacyjnego. U jednego pacjenta w okresie okołoperacyjnym wystąpiły 2 ciężkie zdarzenia niepożądane. Wszystkie te zdarzenia niepożądane zostały uznane przez lekarza za niezwiązane z zastosowanym leczeniem [29].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH Z HEMOFILIĄ B (DZIECI W WIEKU DO 15 LAT)

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego lub pośredniego porównania technologii wnioskowanej - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa), z wybranym aktywnym komparatorem - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa) w analizowanym wskazaniu, w poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badań, w których oceniano efektywność kliniczną komparatora (nonakog alfa) i które zestawiono z wynikami badań dla technologii wnioskowanej (eftrenonakog alfa).

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 prospektywne badanie opisowe (Wu i wsp. 2013 [47]) oraz 2 prospektywne badania eksperymentalne jednoramienne (Monahan i wsp. 2010 [53] i Shapiro i wsp. 2005 [51]) dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX; nonakog alfa) przeprowadzone w populacji pacjentów do 18. roku życia. Badanie Wu i wsp. 2013 przeprowadzono w populacji dzieci do 15. roku życia chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać hemofilii B - badanie opisano w 1. referencji pierwotnej stanowiącej abstrakt konferencyjny [47]. Badanie Monahan i wsp. 2010 przeprowadzono w populacji dzieci <6 lat chorych na ciężką postać hemofilii B – badanie opisano w 1 referencji pierwotnej stanowiącej publikację pełnotekstową [53]. Badanie Shapiro i wsp. 2005 przeprowadzono w populacji pacjentów z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii B, którzy wcześniej nie byli leczeni innymi czynnikami

krzepnięcia IX (pacjenci w wieku 0-168 miesięcy) – badanie opisano w jednej referencji pierwotnej (publikacja pełnotekstowa) [51]. Zarówno w badaniu Wu i wsp. 2013 [47] jak i w badaniu Monahan i wsp. 2010 [53] zdecydowana większość pacjentów była wcześniej leczona innymi czynnikami krzepnięcia IX. Ze względu na istotne różnice pomiędzy ww. trzema badaniami pod względem analizowanego okresu obserwacji, brak wspólnych punktów końcowych (poza rozwojem hemofilii powikłanej inhibitorem oraz odpowiedzią na wstrzyknięcie nonakogu alfa w trakcie leczenia doraźnego), niską wiarygodność danych dla badania Wu i wsp. 2013 [47] (badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego) oraz brak precyzyjnych danych dotyczących dawkowania w badaniu Shapiro i wsp. 2005 [51], a także różnice w zakresie analizowanych populacji pacjentów (różne nasilenie hemofilii B oraz stosowany wcześniej schemat leczenia) przeprowadzenie agregacji wyników badań [47], [51] i [53] było przeciwwskazane.

W badaniu **Wu i wsp. 2013 [47]** brały udział dzieci w wieku od 9 miesięcy do 15 lat chore na umiarkowaną (2 osoby) do ciężkiej (9 osób) postać hemofilii B stosujące leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX®); N=11 – tylko 1 pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX. Nonakog alfa podawano w niskiej dawce wynoszącej 20 j.m./kg raz w tygodniu – zastosowana w badaniu dawka nieznacznie odbiega od zaleceń przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135] (w profilaktyce średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosi 40 j.m./kg [zakres - od 13 do 78 j.m./kg], podawana w odstępach 3-4 dni; u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek). Wyniki badania odnoszą się do okresu obserwacji, którego średnia wynosiła 25 tygodni [zakres: 17-27 tygodni]. Wyniki dotyczące efektywności klinicznej nonakogu alfa podano dla ogólnej populacji pacjentów biorących udział w badaniu N=11 [47].

W badaniu **Shapiro i wsp. 2005 [51]** brały udział dzieci w wieku 0-168 miesięcy (14 lat) chore na ciężką (aktywność FIX<1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (aktywność FIX w zakresie 1-3 j.m./dL) postać hemofilii B, wcześniej nieleczone innymi czynnikami krzepnięcia IX – N=63. W pierwszym dniu badania wszyscy pacjenci, u których nie występowało w danym momencie krwawienie, otrzymali pojedyncze wstrzyknięcie nonakogu alfa (BeneFIX®) w dawce 50 j.m./kg na potrzeby przeprowadzenia analizy odzysku i 24-godzinne go okresu przetrwania leku – próbki krwi od pacjentów pobrano przed podaniem leku, zaraz po podaniu leku (około 30 minut po wstrzyknięciu) oraz 4 i 24 godziny od wstrzyknięcia leku. Następnie pacjenci otrzymywali nonakog alfa w ramach leczenia doraźnego krwawień lub w ramach leczenia profilaktycznego w celu zapobieganiu krwawieniom lub krwotokom związanym z zabiegiem chirurgicznym. Dawkowanie było ustalane przez lekarza w oparciu o wytyczne, nasilenie i charakter krwawień, rodzaj zabiegu chirurgicznego i dostosowywane w zależności od wagi pacjenta oraz pomiarów aktywności FIX w trakcie trwania badania. W trakcie badania 42 pacjentów otrzymywało leczenie profilaktyczne, w tym 32 osoby rutynowe leczenie profilaktyczne, a 10 przerywane leczenie profilaktyczne. 24 pacjentów otrzymywało rutynowe wstrzyknięcia nonakogu alfa

co najmniej 2 razy w tygodniu w średniej dawce na jedną infuzję równej $72,5 \pm 37,1$ j.m./kg przez średni okres czasu równy $13,4 \pm 8,2$ miesiąca (zakres: 1-25 miesięcy). Pozostałych 8 pacjentów stosowało wstrzyknięcia nonakogu alfa raz w tygodniu w średniej dawce $75,9 \pm 17,9$ j.m./kg przez średni okres czasu równy $17,6 \pm 7,4$ miesięcy (zakres: 4-28 miesiące). Stosowana w badaniu dawka nonakogu alfa była zasadniczo zbieżna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135] (w profilaktyce średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosi 40 j.m./kg [zakres - od 13 do 78 j.m./kg], podawana w odstępach 3-4 dni; istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX® w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia; średnia dawka (\pm odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosi $63,7 (\pm 19,1)$ j.m./kg, podawana w odstępach 3-7 dni; u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek) [135]. Okres leczenia w badaniu wynosił co najmniej 2 lata, maksymalny okres obserwacji wynosił 5 lat lub 100 dni ekspozycji w zależności od tego co nastąpiło wcześniej. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów ITT (ang. *intention to treat*) definiowanej jako wszyscy pacjenci którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę nonakogu alfa-N=63, natomiast wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę nonakogu alfa i posiadali pełną, prawidłową dokumentację dotyczącą udziału w badaniu - N=58 [51].

W badaniu **Monahan i wsp. 2010 [53]** brały udział dzieci w wieku <6 lat chore na ciężką postać hemofilii B (aktywność FIX<1%), u których nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX (N=25, z czego tylko 1 pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX). Pacjenci stosowali nonakog alfa (BeneFIX®) zgodnie z zaleceniami lekarza w ramach doraźnego leczenia krwawień i/lub w ramach profilaktyki (przerywanej, rutynowej, i/lub okołoperacyjnej) przez 6-12 miesięcy. U 9 pacjentów lekarz zalecił stosowanie nonakogu alfa raz w tygodniu w dawce 42-105 j.m./kg, jednej pacjent stosował 1-2 wstrzyknięcia nonakogu alfa w tygodniu w dawce 100 j.m./kg, a 12 pacjentów otrzymywało dwa wstrzyknięcia nonakogu alfa w tygodniu w dawce 33-87 j.m./kg (dane z zakresu dawkowania dotyczą 22 pacjentów, którzy otrzymywali lek przez co najmniej 30 dni ekspozycji). Stosowana w badaniu dawka nonakogu alfa była zasadniczo zbieżna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135] (w profilaktyce średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosi 40 j.m./kg [zakres - od 13 do 78 j.m./kg], podawana w odstępach 3-4 dni; istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX® w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia; średnia dawka (\pm odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosi $63,7 (\pm 19,1)$ j.m./kg, podawana w odstępach 3-7 dni; u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek) [135]. Pacjenci, którzy stosowali lek przez mniej niż 30 dni ekspozycji (definiowanych jako dzień, w którym podawano lek) w ciągu 6 miesięcy badania, kontynuowali leczenie przez kolejne 6 miesięcy. Ocenę efektywności klinicznej, testy laboratoryjne oraz ocenę odzysku leku przeprowadzano w odstępach 1-3 miesięcznych w trakcie trwania badania. Na potrzeby

oceny odzysku leku pacjentom pobrano krew przed i 0,25-0,5 godziny po podaniu nonakogu alfa w dawce 75 j.m./kg. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę nonakogu alfa, ukończyli badanie i stosowali lek przez co najmniej 30 dni ekspozycji (N=22). Natomiast wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla ogólnej populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę nonakogu alfa (N=25). Okres obserwacji w badaniu wynosił 6-12 miesięcy, natomiast mediana czasu udziału w badaniu dla wszystkich pacjentów wynosiła 31,3 tygodnie [zakres: 7,9-65,3 tygodnie] [53].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach [47], [51] i [53] włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 40. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [47], [51] i [53].

Punkt końcowy	Badanie		
	[47]	[51]	[53]
Skuteczność kliniczna			
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem.	+	+	+
Częstość występowania krwawień podczas leczenia profilaktycznego	-	+ (łącna liczba krwawień; liczba krwawień samoistnych i liczba krwawień pourazowych)	+ (łącna liczba krwawień; liczba krwawień samoistnych i liczba krwawień pourazowych; liczba krwawień do stawów i liczba krwawień do innych miejsc niż stawy)
Miesięczny wskaźnik krwawień.	-	-	+
Roczny wskaźnik krwawień (oszacowany na podstawie miesięcznego wskaźnika krwawień).	-	-	+
Ogólna odpowiedź kliniczna na leczenie oceniana przez lekarza co 1-3 miesiące za pomocą 5-punktowej skali (bardzo użyteczne, użyteczne, nieznacznie użyteczne, bezużyteczne, niekorzystne).	-	-	+
Skuteczność nonakogu alfa w trakcie profilaktyki okołoperacyjnej oceniana przez lekarza i/lub chirurga za pomocą 5-punktowej skali (bardzo użyteczne, użyteczne, nieznacznie użyteczne, bezużyteczne, niekorzystne).	-	-	+
Czas od wstrzyknięcia leku podczas profilaktyki do wystąpienia krwawienia.	-	-	+
Odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa podczas leczenia doraźnego oceniana przez lekarza za pomocą 4 punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi) oceniane w okresie około 24 godzin od wystąpienia krwawienia lub bezpośrednio przed podaniem dodatkowej dawki leku.	-	+	+
Skuteczność hemostatyczna profilaktycznego leczenia okołoperacyjnego oceniana przez lekarza i chirurga za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi).	-	+	-
Odpowiedź na zastosowane leczenie profilaktyczne oceniana przez lekarza w odstępach 3-miesięcznych za pomocą 3-punktowej skali (doskonała, skuteczna, nieadekwatna).	-	+	-

Punkt końcowy	Badanie		
	[47]	[51]	[53]
Utrata krwi podczas zabiegu operacyjnego.	-	+	-
Redukcja częstości krwawień.	+	-	-
Poprawa życia codziennego.	+	-	-
Liczba wstrzyknień leku konieczna do opanowania krwawienia podczas leczenia doraźnego.	-	-	+
Profil farmakokinetyczny	-	+	+
Profil bezpieczeństwa			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	-	+	-
Zdarzenia niepożądane	+ [^]	-	+
Działanie/zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem lub brak informacji na temat związku zdarzenia niepożądanego z zastosowanym lekiem	-	+	-
Obecność przeciwciał anti-FIX	-	+	+

+oceniano w badaniu; -nie oceniano w badaniu; [^](ang, *side effect*).

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH W WIEKU <15 LAT Z HEMOFILIĄ B

Badanie Wu i wsp. 2013 [47] (abstrakt konferencyjny)

W badaniu [47] wzięło udział 11 pacjentów, których średnia wieku wynosiła 7 lat i 2 miesiące, 9 osób chorowało na ciężką postać hemofilii B, a 2 osoby na umiarkowaną postać hemofilii B. Przed rozpoczęciem badania 6 osób leczonych było doraźne, 4 otrzymywały leczenie profilaktyczne, a jeden pacjent nie stosował przed rozpoczęciem udziału w badaniu żadnego leczenia. Mediana dni ekspozycji wynosiła 68 dni (zakres: 0-150 dni ekspozycji).

Tabela 41. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja w wieku ≤15 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [47].

Punkt końcowy	Nonakog alfa
Całkowita redukcja krwawień - redukcja względem wartości początkowych (%)	67,7%
Poprawa życia codziennego – n (%)	8 (88,9%*) N=9

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Obserwowana w badaniu całkowita redukcja krwawienia wyniosła 67,7%. Natomiast w porównaniu do stosowanego przed rozpoczęciem badania leczenia doraźnego oraz profilaktycznego, obserwowana redukcja krwawienia wynosiła odpowiednio 78,6% i 47,8%. Poprawę w zakresie życia codziennego obserwowano u 88,9% pacjentów – poprawę raportowano u 5/6 pacjentów stosujących leczenie

doraźne lub brak leczenia przed rozpoczęciem badania oraz u 3/3 pacjentów leczonych profilaktycznie przed włączeniem do badania. Tylko u jednego pacjenta wynik testu na obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX wykazał przejściową obecność inhibitorów na poziomie 0,6 jednostek Bethesda/ml, ale stężenie inhibitorów w trakcie badania malało, a na końcu badania u wszystkich pacjentów test nie wykazał obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia [47].

Badanie Monahan i wsp. 2010 [53]

łącznie ocenę skuteczności przeprowadzono u 22 pacjentów, którzy stosowali rutynową profilaktykę rFIX, z czego 18 pacjentów stosowało wyłącznie rutynowe leczenie profilaktyczne, a 4 pacjentów początkowo otrzymywało leczenie doraźne, a następnie rozpoczęło rutynowe leczenie profilaktyczne ze względu na: żądanie opiekuna (2 pacjentów), nawracające epizody krwawienia (1 pacjent), ryzyko krwawienia z powodu wzrostu aktywności fizycznej (1 pacjent). Pacjenci nie zmieniali przepisanego przez lekarza schematu leczenia w trakcie trwania leczenia profilaktycznego (średni okres trwania profilaktyki wynosił 6,6 miesiąca; zakres: 1,9-11,4 miesięcy).

Tabela 42. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem częstości krwawień w zależności od stosowanego schematu leczenia profilaktycznego; populacja w wieku <6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].

Częstość wstrzyknięć	N	Wiek pacjentów (lata)-mediana [zakres]	Czas trwania profilaktyki (miesiące) - średnia±SD	Roczny wskaźnik krwawień		
				Samoistnych	Do stawów	Ogólnie
1 raz w tygodniu	9	2,5 (0,6; 4,3)	8,0 ± 2,7	0,84	1,4	3,1
1-2 razy w tygodniu	1	1,0	2,5	0,0	0,0	4,9
2 razy w tygodniu	12	3,6 (1,2; 4,8)	5,9 ± 1,1	0,34	0,69	4,3
Razem	22	2,9 (0,6; 4,8)	6,6 ± 2,3	0,58	1,0	3,7

Autorzy badania oszacowali ogólną wartość rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w trakcie leczenia profilaktycznego na 3,7. Wskaźnik ABR wynosił 0,58 w przypadku krwawień samoistnych i 1,0 w przypadku krwawień do stawów. Porównywalne wyniki obserwowano pomiędzy pacjentami stosującymi leczenie profilaktyczne raz w tygodniu, a pacjentami stosującymi profilaktykę dwa razy w tygodniu przy podobnych zakresach dawkowania. Na podstawie obserwowanej częstości krwawień przewidywano wystąpienie mniej niż 1. krwawienia samoistnego w ciągu roku u pacjentów stosujących jedno wstrzyknięcie leku w tygodniu jak i u pacjentów stosujących dwa wstrzyknięcia leku

w tygodniu. Jednak Autorzy badania wskazują na większą tendencję do występowania epizodów krwawienia u pacjentów stosujących jedno wstrzyknięcie nonakogu alfa w tygodniu [53]. Znaczny spadek w częstości krwawień obserwowano u 3 z 4 dzieci, które rozpoczęły badanie stosując leczenie doraźne, a następnie wdrożono u nich terapię profilaktyczną nonakogiem alfa. U tych 4 pacjentów ogólny wskaźnik ABR w trakcie leczenia doraźnego wynosił 15,6, natomiast wskaźnik ABR w przypadku krwawień samoistnych oraz krwawień do stawów wynosił odpowiednio 3,9 i 3,1 [53].

Tabela 43. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem odsetka pacjentów bez krwawień; populacja w wieku <6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=22
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie w trakcie leczenia profilaktycznego – n (%)	7 (32%)
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie samoistne w trakcie leczenia profilaktycznego – n (%)	17 (77%)
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło żadne krwawienie do stawów w trakcie leczenia profilaktycznego – n (%)	15 (68%)

łącznie odnotowano 44 epizody krwawienia, które wystąpiły podczas leczenia profilaktycznego nonakogiem alfa u 15 pacjentów. Większość krwawień była spowodowana urazem (37/44 krwawień; 84%), wystąpiła do innych miejsc niż stawy (32/44 krwawień; 73%) i wystąpiła w czasie >48 godzin po wstrzyknięciu leku (27/44 krwawień; 61%). Samoistne krwawienia były rzadko obserwowane w ciągu 48 godzin od wstrzyknięcia leku. Pojedyncze samoistne krwawienie do kolana w okresie krótszym niż 48 godzin od podania leku odnotowano u 3-letniego pacjenta, u którego już wcześniej występowały ciężkie epizody krwawień wymagających hospitalizacji, w tym krwawienia właśnie do stawu kolanowego. U tego pacjenta odnotowano aż 5 krwawień do stawów, co stanowiło 42% wszystkich obserwowanych krwawień do stawów w trakcie badania, 3 z 5 (60%) krwawień do stawów, które wystąpiły u chłopca były to krwawienia do stawu kolanowego. Ogólnie u 91% (20/22) pacjentów odnotowano ≤1 krwawienie do stawu w trakcie leczenia profilaktycznego [53].

Tabela 44. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć leku potrzebnych do opanowania krwawienia oraz odpowiedzi na wstrzyknięcie leku w przypadku krwawienia; populacja w wieku <6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=44 [^]	
Liczba epizodów krwawienia opanowanych za pomocą 1-2 wstrzyknięć nonakogu alfa-n (%)	39 (89%)	
Odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia –n (%)	Doskonała lub dobra	39 (89%)
	Umiarkowana	5 (11%)
	Brak odpowiedzi	0 (0,0%)

[^]liczba wszystkich epizodów krwawienia w trakcie leczenia profilaktycznego.

Do opanowania 89% krwawień wystarczyło 1 lub 2 wstrzyknięcia nonakogu alfa. Podobnie do opanowania 83% (10/12) krwawień do stawów i 90,6% (29/32) krwawień do innych lokalizacji niż stawy wystarczyło ≤ 2 wstrzyknięcia leku. W 89% krwawień odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie nonakogu alfa oceniono jako doskonałą lub dobrą [53].

Tabela 45. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć leku/pacjenta oraz dawki leku na jedno wstrzyknięcie; populacja w wieku <6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=22	
	Leczenie profilaktyczne*	Leczenie dorażne
Łączna liczba wstrzyknięć leku podana pacjentom podczas danego schematu leczenia	803	68
Dawka nonakogu alfa na jedno wstrzyknięcie leku (j.m./kg) – średnia \pm SD; mediana [zakres]	64,6 \pm 21,3 57,6 [27,9; 187,2]	69,4 \pm 22,3 58,2 [27,5; 115,2]
Liczba wstrzyknięć nonakogu alfa w przeliczeniu na jednego pacjenta - średnia \pm SD; mediana [zakres]	36,5 \pm 13,1 38,0 [9; 52]	3,1 \pm 3,5 2 [0; 12]

*obejmuje 787 wstrzyknięć w ramach rutynowej profilaktyki i 16 wstrzyknięć przerywanych.

Inne punkty końcowe:

U dwóch pacjentów podawano nonakog alfa jako leczenie okołoperacyjne, łącznie otrzymali oni 21 522 j.m. nonakogu alfa (24 wstrzyknięcia, mediana dawki: 97,1 j.m./kg; zakres: 59,3-130,5 j.m./kg) w przeliczeniu na jeden zabieg. Obydwoje dzieci otrzymywało nonakog alfa przez 6 dni po zabiegu, a obserwowana utrata krwi była minimalna (≤ 20 ml) i nie była wymagana transfuzja krwi [53].

Lekarz ocenił ogólną odpowiedź na leczenie nonakogiem alfa jako bardzo korzystną lub korzystną w 100% analizowanych odpowiedzi [53].

Badanie Shapiro i wsp. 2005 [51]

Z 63 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę nonakogu alfa, badanie ukończyło 40 osób (12 osób wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 pacjentów wykluczono ze względu na naruszenie zapisów protokołu bądź nieprzestrzeganie zaleceń, 4 pacjentów wykluczono decyzją sponsora lub badacza, 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu powstania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, a 1. pacjenta utracono z okresu obserwacji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 37 miesięcy (zakres: 4-46 miesiące, średnia \pm SD: 38,1 \pm 16,4 miesiące). Łącznie pacjentom podano 5032 wstrzyknięcia nonakogu alfa w skumulowanej dawce 5 741 189 j.m. podczas leczenia dorażnego, profilaktycznego jak i związanego z zabiegiem operacyjnym. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo informacje z zakresu ekspozycji pacjentów na nonakog alfa w zależności od stosowanego schematu leczenia.

Tabela 46. Ekspozycja pacjentów na nonakog alfa w zależności od stosowanego schematu leczenia; populacja pacjentów w wieku ≤14 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].

Ekspozycja na nonakog alfa		Stosowany schemat leczenia*^			
		Leczenie doraźne N=54	Leczenie profilaktyczne# N=42	Leczenie okołoperacyjne## N=23	Razem N=56
Całkowita dawka nonakogu alfa w przeliczeniu na jednego pacjenta (j.m.)	Skumulowana	1 742 860	3 791 388	206 941	5 741 189
	Mediana (zakres)	20 515 (690-240 293)	83 825 (530-411 780)	6130 (2000-31 580)	91 620 (1260-483 140)
Dawka nonakogu alfa w przeliczeniu na jedno wstrzyknięcie (j.m./kg)	Mediana (zakres)	62,70 (8,20-292,00)	60,60 (9,70-230,40)	70,00 (29,30-260,00)	61,40 (8,20-292,00)
	Średnia ± SD	75,58 ± 42,47	71,57 ± 36,89	89,87 ± 51,95	73,49 ± 39,47
Liczba wstrzyknięć nonakogu alfa	Skumulowana	1505	3320	207	5032
	Mediana (zakres)	19,00 (1-108)	71,50 (1-212)	6,00 (1-40)	100,00 (1-239)
	Średnia ± SD	27,87 ± 27,76	79,05 ± 68,74	9,00 ± 8,55	89,86 ± 74,04
Czas ekspozycji na nonakog alfa (dni)	Skumulowana	1443	3311	117	4858
	Mediana (zakres)	19,00 (1-107)	71,50 (1-212)	4,00 (1-20)	93,50 (1-225)
	Średnia ± SD	26,72 ± 26,41	78,83 ± 68,46	5,09 ± 3,96	86,75 ± 71,73

*nie przedstawiono danych dla 5 pacjentów z powodu niewystarczającej dokumentacji źródłowej w 3 ośrodkach; ^nie przedstawiono danych dla 2 pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX na początku badania; #włączając pierwszorzędową i drugorzędową (rutynową i przerywaną) profilaktykę; ## wyłączając infuzje ciągłe. Wszyscy pacjenci mogli otrzymać więcej niż jedną dawkę leku w ciągu jednego dnia z różnych powodów.

Tabela 47. Skuteczność kliniczna nonakogu alfa pod względem liczby krwawień w trakcie leczenia doraźnego; populacja pacjentów w wieku ≤14 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].

Punkt końcowy		Stosowany schemat leczenia nonakogiem alfa
		Leczenie doraźne N=54
Liczba krwawień		997
Liczba krwawień do stawów –n (%)*		327 (32,8%)
Liczba krwawień do tkanek miękkich/mięśni –n (%)*		491 (49,2%)
Liczba krwawień do innych miejsc –n (%)*		179 (18,0%)
Liczba krwawień opanowanych po:	1 wstrzyknięciu nonakogu alfa –n (%)*	748 (75,0%)
	2 wstrzyknięciach nonakogu alfa –n (%)*	149^ (14,9%)
	3 wstrzyknięciach nonakogu alfa –n (%)*	54^ (5,4%)
	4 wstrzyknięciach nonakogu alfa –n (%)*	24^ (2,4%)
	>4 wstrzyknięciach nonakogu alfa –n (%)*	22^ (2,2%)

*względem wszystkich odnotowanych krwawień w danej grupie; ^obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

U pacjentów stosujących leczenie doraźne nonakogiem alfa odnotowano łącznie 997 krwawień, z czego prawie połowę (49,2%) krwawień stanowiły krwotoki do tkanek miękkich lub mięśni. W 75% krwawień do opanowania krwotoku wystarczyło jedno wstrzyknięcie leku [51].

Tabela 48. Skuteczność kliniczna nonakogu alfa pod względem odpowiedzi na wstrzyknięcie nonakogu alfa; populacja pacjentów w wieku ≤14 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].

Punkt końcowy	Stosowany schemat leczenia nonakogiem alfa
---------------	--

		Leczenie dorażne N=54	Rutynowe leczenie profilaktyczne N=32	Leczenie okołooperacyjne N=23 [^]
Liczba wstrzyknięć leku dla których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie		997	172	30
Odpowiedź na leczenie –n (%)#	Doskonała lub dobra[^]/doskonała^{^^}	938* (94,1%)	157* (91,3%)	29* (96,7%)
	Umiarkowana[^]/skuteczna^{^^}	29* (2,9%)	11* (6,4%)	0* (0,0%)
	Brak odpowiedzi[^]/Nieadekwatna^{^^}	10* (1,0%)	3* (1,7%)	0* (0,0%)
	Nie oceniano	20* (2,0%)	1* (0,6%)	1* (3,3%)

[^]u 23 pacjentów przeprowadzono 30 zabiegów operacyjnych; #względem wszystkich analizowanych odpowiedzi na leczenie w danej grupie; [^]ocena dla leczenia dorażnego i okołooperacyjnego; ^{^^} ocena dla rutynowego leczenia profilaktycznego; *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie nonakogu alfa w trakcie leczenia dorażnego oceniona została jako doskonała lub dobra w przypadku 94,1% analizowanych wstrzyknięć leku. Podobnie w przypadku 93% krwawień do stawów, 94% krwawień do tkanek miękkich/mięśni i 98% krwawień do innych miejsc odpowiedź na leczenie nonakogiem alfa została oceniona jako doskonała lub dobra. Brak odpowiedzi stwierdzono jedynie w przypadku 1% wszystkich krwawień w trakcie leczenia dorażnego. W przypadku leczenia profilaktycznego 91,3% odpowiedzi na leczenie zostało określonych jako doskonałe wskazując, że leczenie profilaktycznie praktycznie całkowicie zapobiega samoistnym krwawieniom w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego. Odsetek doskonałych odpowiedzi na leczenie był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących 2 lub więcej wstrzyknięcia leku w tygodniu (94,1%) niż w grupie stosującej jedno wstrzyknięcie nonakogu alfa w tygodniu (84,9%). W przypadku leczenia okołooperacyjnego odpowiedź na leczenie oceniono jako doskonałą lub dobrą w 96,7% wstrzyknięć leku, a utrata krwi określona została jako ≤5 ml lub minimalna w trakcie większości zabiegów operacyjnych (26/30 zabiegów; 87%) [51].

Tabela 49. Skuteczność kliniczna nonakogu alfa pod względem liczby krwawień w trakcie leczenia profilaktycznego; populacja pacjentów w wieku ≤14 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].

Punkt końcowy		Stosowany schemat leczenia nonakogiem alfa	
		Rutynowe leczenie profilaktyczne N=32	
Odsetek pacjentów bez krwawień –n (%)		5 (16%)	
Odsetek pacjentów, u których odnotowano krwawienie–n (%)		27 (84%)	
Liczba krwawień		246	
Liczba krwawień w zależności od etiologii –n (%)	Samoistne	56 (22,8%*)	
	Pourazowe	175 (71,1%*)	
	Nieznane	15 (6,1%*)	

[^]względem liczby wszystkich krwawień odnotowanych podczas leczenia profilaktycznego; *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Podczas rutynowego leczenia profilaktycznego nonakogiem alfa u 27/32 pacjentów odnotowano łącznie wystąpienie 246 epizodów krwawienia. Większość krwawień samoistnych (50/56; 89%) wystąpiła po ponad 48 godzinach od wstrzyknięcia leku. Odsetek pacjentów, u których samoistne krwawienie wystąpiło w krótkim okresie czasu od podania leku był niższy w grupie pacjentów stosujących co najmniej 2 wstrzyknięcia nonakogu alfa w tygodniu (3/24 pacjentów, 13%) niż w grupie otrzymujących lek raz w tygodniu (2/8 pacjentów; 25%) [51].

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH W WIEKU <15 LAT Z HEMOFILIĄ B

Badanie Wu i wsp. 2013 [47] (abstrakt konferencyjny)

W trakcie trwania badania u żadnego pacjenta nie odnotowano żadnych przypadków anafilaksji [47].

Badanie Monahan i wsp. 2010 [53]

łącznie 1 067 549 j.m. nonakogu alfa podano 25 pacjentom podczas 1028 wstrzyknięć leku przez 1016 dni ekspozycji. 10 (40%) pacjentów otrzymywało lek przez ponad 50 dni ekspozycji.

Tabela 50. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja w wieku <6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].

Punkt końcowy	Nonakog alfa, N=25
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem –n (%)	2 (8%)

Odnotowano wystąpienie 2 działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – jeden przypadek łagodnej wysypki i jeden przypadek reakcji alergicznej, która później okazała się być związana z występowaniem niskiego miana inhibitorów czynnika krzepnięcia IX (pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX). Odnotowano również dwa przypadki działań niepożądanych charakterystycznych dla hemofilii B – łagodne krwiaki na skórze, które zostały uznane za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. U żadnego z pacjentów nie raportowano wystąpienia zakrzepicy w trakcie trwania badania. 9 dzieci miało założone centralne cewniki wykorzystywane do podawania leku w trakcie badania, u 1. z nich raportowano zakażenie cewnika o umiarkowanym nasileniu, które wymagało wdrożenia antybiotykoterapii oraz usunięcia urządzenia. Nie obserwowano istotnych klinicznie zmian względem wartości początkowych w zakresie czynności życiowych, aktywności fizycznej czy wyników rutynowych testów laboratoryjnych (badania biochemiczne osocza i krwi). Nie stwierdzono żadnych infekcji wirusowych w trakcie badania.

Odnotowano natomiast u jednego pacjenta (u którego występowały inhibitory czynnika krzepnięcia IX) pozytywny wynik testu ELISA na obecność przeciwciał anti-FIX [53].

Badanie Shapiro i wsp. 2005 [51]

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≤14 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].

Punkt końcowy		Nonakog alfa N=63	
		Liczba pacjentów (%)	Liczba działań/zdarzeń niepożądanych
Działania/zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem lub brak informacji na temat związku zdarzenia niepożądanego z zastosowanym lekiem		11 (17%)	22
Poszczególne działania/zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem lub brak informacji na temat związku zdarzenia niepożądanego z zastosowanym lekiem	Zakażenia [^]	2 (3%)	2
	Dreszcze	1 (2%)	1
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1 (2%)	1
	Reakcje nadwrażliwości	1 (2%)	1
	Biegunka	1 (2%)	5
	Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX	2 (3%)	2
	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	1 (2%)	1
	Podwyższony poziom aktywności aminotransferazy asparaginianowej	1 (2%)	1
	Podwyższony poziom aktywności aminotransferazy alaninowej	1 (2%)	1
	Duszności	2 (3%)	2
	Astma	1 (2%)	1
	Pokrzywka	3 (5%)	3
	Wysypka	1 (2%)	1
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		3 (5%)	4
Poszczególne ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX	2 (3%)	2
	Duszności	1 (2%)	1
	Dreszcze	1 (2%)	1

[^] jedno zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu A, jedno zdarzenie serkokonwesji parowirusa B19, każde u jednego pacjenta, nieznanym jest związek obu tych zdarzeń niepożądanych z zastosowanym leczeniem.

Z 63 pacjentów u 11 odnotowano łącznie 22 działania/zdarzenia niepożądane. U 5 pacjentów wystąpiło 8 potencjalnych reakcji alergicznych w ciągu 48 godzin od wstrzyknięcia leku – 3 o łagodnym nasileniu, 3 o umiarkowanym i 2 o ciężkim nasileniu. U dwóch z tych pacjentów stwierdzono obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX. Nie stwierdzono występowania żadnych potencjalnych reakcji alergicznych, które miałyby miejsce po ponad 48 godzinach od podania leku. Większość działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem charakteryzowała się łagodnym lub

umiarkowanym nasileniem. Nie odnotowano żadnych zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. U żadnego z pacjentów stosujących leczenie okołoperacyjne nie wystąpiło żadne istotne klinicznie działanie niepożądane, które uznano by za definitywnie związane z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano żadnych powikłań zakrzepowych związanych z zastosowanym leczeniem. U jednego pacjenta doszło do zakrzepu w porcie A-cath, u 2 pacjentów raportowano aglutynację czerwonych krwinek podczas wstrzykiwania leku. Zdarzenia te ustąpiły bez żadnych następstw klinicznych. U dwóch (3%) pacjentów odnotowano wysokie miano inhibitorów czynnika krzepnięcia IX (>5 jednostek Bethesda/dL), których obecność potwierdzono także w teście ELISA oraz metodą Western Blot [51].

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA W LECZENIU CHORYCH Z HEMOFILIĄ B (POPULACJA MIESZANA- ZARÓWNO DOROŚLI JAK I DZIECI)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono trzy wielośrodkowe badania z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX; nonakog alfa) stosowanego w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B – badanie Andreeva i wsp. 2015 [32]–[33] opisane w dwóch referencjach pierwotnych stanowiących abstrakty konferencyjne, badanie Valentino i wsp. 2014 [34]–[38] opisane w pięciu referencjach pierwotnych ([34], [37], [38]-abstrakty konferencyjne, [36]-dane z rejestru badań klinicznych i [35]-publikacja pełnotekstowa) oraz badanie Lambert i wsp. 2007 [39] (publikacja pełnotekstowa), które było przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby, a randomizacja dotyczyła jedynie etapu badania, w którym oceniano profil farmakokinetyczny analizowanych opcji terapeutycznych. Ponadto odnaleziono 7 badań prospektywnych (w tym 4 badania eksperymentalne jednoramienne i 3 badania opisowe) dotyczących oceny efektywności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX; nonakog alfa) w analizowanym wskazaniu: Amano i wsp. 2014 [40]–[41] (2 abstrakty konferencyjne), Berntrop i wsp. 2012 [42]–[44] (1 publikacja pełnotekstowa [42] i 2 abstrakty konferencyjne [43],[44]), Laws i wsp. 2011 [45]–[46] (2 abstrakty konferencyjne), Yang i wsp. 2012 [48]–[50] (publikacja pełnotekstowa [48], dane z rejestru badań klinicznych [49] i abstrakt konferencyjny [50]), badanie Roth i wsp. 2001 [52] (publikacja pełnotekstowa), badanie Kavakli i wsp. 2016 [54]–[56] (publikacja pełnotekstowa [54], dane z rejestru [55] i abstrakt konferencyjny [56]), badanie Korth-Bradley i wsp. 2016 [57] (publikacja pełnotekstowa). Ze względu na brak informacji dotyczących wieku pacjentów biorących udział w badaniu [32]–[33], oraz istotne różnice pomiędzy trzema badaniami z randomizacją pod względem analizowanego okresu obserwacji, brak wspólnych punktów końcowych (poza liczbą wstrzyknięć leku konieczną do opanowania krwawienia), brak precyzyjnych informacji dotyczących dawkowania podczas leczenia profilaktycznego w badaniu [39] i niską wiarygodność danych w przypadku badania [32]–[33] (badanie opisane na podstawie

abstraktów konferencyjnych) przeprowadzenie agregacji wyników badań z randomizacją [32]–[33], [34]–[35] i [39] było przeciwwskazane.

Również agregacja wyników zidentyfikowanych badań prospektywnych [40]–[41], [42]–[44], [45]–[46], [48]–[50], [52], [54]–[56], [57] była niemożliwa ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami pod względem: charakterystyki wyjściowej pacjentów (pacjenci włączani niezależnie od nasilenia choroby [40]–[41], [42]–[44], [45]–[46], [48]–[50] lub pacjenci z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B [52], [54]–[56], [57]; pacjenci wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia [48]–[50]; [52], [54]–[56], [57] lub łącznie pacjenci wcześniej leczeni jak i nieleczeni innymi czynnikami krzepnięcia [41], [42]–[44], [45]–[46]), braku informacji na temat wieku pacjentów ([40]–[41], [45]–[46]), różnic w stosowanym dawkowaniu i schemacie leczenia (brak precyzyjnej informacji o stosowanym dawkowaniu - [42]–[44], [45]–[46], [48]–[50], [52] bądź różne dawki: 50 j.m./kg bez podania częstości stosowania w badaniu [40]–[41]; 100 j.m./kg raz w tygodniu w badaniu [54]–[56]; w zakresie od 20-100 j.m./kg w zależności od nasilenia choroby w badaniu [57]), czasu trwania okresu obserwacji oraz niską wiarygodność danych z dwóch badań opisanych jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych ([40] i [45]–[46]).

Badania z randomizacją

W badaniu z randomizacją **Andreeva i wsp. 2015 [32]–[33]** wzięli udział pacjenci z umiarkowaną (aktywność czynnika krzepnięcia IX w zakresie 1-3%), do ciężkiej (aktywność czynnika krzepnięcia IX <1%), hemofilią B leczeni nonakogiem alfa (produkt leczniczy Innonafactor) – w badaniu nie podano informacji o wieku pacjentów oraz stosowanym przed rozpoczęciem badania schemacie leczenia; N=18 (8 pacjentów z umiarkowaną i 10 pacjentów z ciężką postacią hemofilii B). Po 4-dniowym okresie wymywania (ang. *washout period*) pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup: grupa I-pacjenci otrzymujący nonakog alfa dożylnie w dawce 50±5 j.m./kg 2-3 razy w tygodniu (N=9); grupa II – pacjenci otrzymujący osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX (produkt leczniczy Octanine F) w dawce 30±5 j.m./kg 2-3 razy w tygodniu (N=9). W grupie I i w grupie II odpowiednio 4 i 6 pacjentów cierpiało na ciężką postać hemofilii B. Nonakog alfa podawano 2-3 razy w tygodniu przez okres 6 miesięcy (26 tygodni±1 tydzień). Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla ogólnej populacji pacjentów biorących udział w badaniu (N=18) [32]–[33]. Stosowana w badaniu dawka nonakogu alfa była zbieżna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135] (w profilaktyce średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosi 40 j.m./kg [zakres - od 13 do 78 j.m./kg], podawana w odstępach 3-4 dni; istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX® w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia; średnia dawka (± odchylenie standardowe) w

profilaktyce wynosi 63,7 ($\pm 19,1$) j.m./kg, podawana w odstępach 3-7 dni; u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek) [135] – nie ma możliwości stwierdzenia zbieżności zastosowanych w badaniu dawek leku z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Innonafactor, ponieważ nie zidentyfikowano angielskiej wersji CHPL Innonafactor.

W badaniu z randomizacją **Valentino i wsp. 2014 [34]–[38]** wzięli udział pacjenci w wieku 6-65 lat z umiarkowanie ciężką lub ciężką postacią hemofilii B (aktywność czynnika krzepnięcia IX $\leq 2\%$), u których występowało co najmniej 12 epizodów krwawienia (w tym ≥ 6 krwawień do przestrzeni stawowych) w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie (nie podano informacji czy pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, ale pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne czynnikami krzepnięcia IX byli wykluczani z udziału w badaniu). Badanie zostało podzielone na IV fazy. I faza (N=50) badania obejmowała leczenie doraźne rFIX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®) w dawce ustalonej przed głównego badacza przez okres 16 tygodni. W trakcie II fazy badania pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup: grupa I: profilaktyczne leczenie rFIX (nonakog alfa) w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu przez okres 16 tygodni (N=22); grupa II: profilaktyczne leczenie rFIX (nonakog alfa) w dawce 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu stosowany przez okres 16 tygodni (N=25). W III fazie badania pacjenci otrzymywali leczenie doraźne rFIX (nonakog alfa) przez 8 tygodni (dawkowanie ustalone przez badacza na podstawie wagi pacjenta). W fazie IV pacjenci otrzymywali alternatywny schemat leczenia profilaktycznego niż w fazie II (pacjenci z grupy I otrzymywali profilaktyczne leczenie nonakogiem alfa w dawce 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu, a pacjenci z grupy II otrzymywali profilaktyczne leczenie nonakogiem alfa w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu – okres leczenia wynosił 16 tygodni). Stosowana w badaniu dawka nonakogu alfa nie jest w pełni zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135] (w profilaktyce średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosi 40 j.m./kg [zakres - od 13 do 78 j.m./kg], podawana w odstępach 3-4 dni; istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX® w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia; średnia dawka (\pm odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosi 63,7 ($\pm 19,1$) j.m./kg, podawana w odstępach 3-7 dni; u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek [135], natomiast dawka nonakogu alfa wynosząca 100 j.m./kg, zastosowana w grupie I, przewyższa dawkę zalecaną w ChPL BeneFIX® [135] w ramach leczenia profilaktycznego). Okres obserwacji w badaniu wyniósł w przeliczeniu na jednego pacjenta około 59 tygodni. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do udziału w badaniu (N=50) [34]–[38].

W badaniu **Lambert i wsp. 2007 [39]** wzięli udział pacjenci w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej (FIX $\leq 2\%$) hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami

krzepnięcia IX (przez co najmniej 150 dni ekspozycji) i u których nie odnotowano przypadku występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX (N=34). Badanie przeprowadzono w celu oceny biorównoważności oryginalnej i reformuowanej wersji nonakogu alfa (BeneFIX®), jak również w celu oceny efektywności klinicznej reformuowanej wersji nonakogu alfa u pacjentów z hemofilią B. Ocenę biorównoważności przeprowadzono na początku badania, a pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: w jednej otrzymali pojedynczą dawkę (75 j.m./kg) nonakogu alfa rozpuszczonego w sterylnej wodzie do wstrzykiwań, a w drugiej grupie otrzymali pojedynczą dawkę (75 j.m./kg) reformuowanego nonakogu alfa rozpuszczonego w 0,234% roztworze chlorku sodu. U pacjentów przeprowadzono ocenę parametrów farmakokinetycznych – próbki krwi od pacjentów (u których nie występowały w tym czasie krwawienia i którzy nie otrzymywali innych czynników krzepnięcia IX w trakcie co najmniej 5 dni) pobrano przed wstrzyknięciem leków, jak i po 0,25; 0,5; 1; 3; 6; 9; 24; 36; 48; 60 i 72 godzinach po wstrzyknięciu leków. Następnie miał miejsce co najmniej 5-dniowy okres wymywania leku, po czym pacjenci otrzymali kolejną dawkę alternatywnej niż wcześniej postaci nonakogu alfa (krzyżowy układ badania). Od pacjentów pobrano próbki krwi w takich samych odstępach czasu jak poprzednio. Po zakończeniu oceny parametrów farmakokinetycznych, pacjenci rozpoczęli otwartą fazę badania, w trakcie której wszyscy otrzymywali reformowaną wersję nonakogu alfa (BeneFIX®) w dawce przepisanej przez lekarza w ramach leczenia doraźnego krwawień i/lub leczenia profilaktycznego (przerywanego, rutynowego i/lub okołoperacyjnego) do momentu osiągnięcia co najmniej 30 dni ekspozycji w trakcie 6 miesięcy (dzień ekspozycji definiowano jako dzień w którym pacjent otrzymał lek). Następnie przeprowadzono końcową analizę profilu farmakokinetycznego na zakończenie 6-miesięcznego okresu badania w celu oceny stabilności reformuowanej wersji nonakogu alfa po okresie powtarzających się ekspozycji na lek. Pacjenci ponownie otrzymali pojedynczą dawkę (75 j.m./kg) nonakogu alfa i pobrano od nich próbki krwi utrzymując takie same jak poprzednio odstępy czasowe. Pacjenci kontynuowali otwartą fazę badania jeśli ich okres leczenia był krótszy niż 30 dni ekspozycji w ciągu 6 miesięcy, przy czym maksymalny czas trwania otwartej fazy badania wynosił 12 miesięcy. W trakcie trwania otwartej fazy badania średnia (\pm SD) dawka reformuowanej wersji nonakogu alfa wynosiła: w grupie stosującej leczenie doraźne – 77,9 (\pm 32,3) j.m./kg, w grupie przyjmującej leczenie profilaktyczne rutynowe lub przerywane – 60,4 (\pm 28,2) j.m./kg, a grupie otrzymującej profilaktykę okołoperacyjną – 35,7 (\pm 10,8) j.m./kg. Zastosowane w badaniu dawki nonakogu alfa były zbieżne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135] (w profilaktyce średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosi 40 j.m./kg [zakres - od 13 do 78 j.m./kg], podawana w odstępach 3-4 dni; istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX® w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia; średnia dawka (\pm odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosi 63,7 (\pm 19,1) j.m./kg, podawana w odstępach 3-7 dni; u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek [135]. Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono dla populacji zgodnej z

protokołem (ang. *per protocol*) definiowanej jako wszyscy pacjenci stosujący nonakog alfa przez co najmniej 30 dni ekspozycji w ciągu 6-12 miesięcy (N=20), u których nie wystąpiły poważniejsze odchylenia od protokołu, natomiast wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę nonakogu alfa (w formie oryginalnej lub reformuowanej) – N=34. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 6-12 miesięcy [39].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach z randomizacją [32]–[33], [34]–[38] i [39] włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 52. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [32]–[33], [34]–[38] i [39].

Punkt końcowy	Badanie		
	[32]–[33]	[34]–[38]	[39]
Skuteczność kliniczna			
Średnia liczba krwawień w trakcie 6 miesięcy leczenia profilaktycznego - stopień nasilenia krwawień.	+ [główny punkt końcowy]	-	-
Czas częściowej trombolplastyny po aktywacji.	+	-	-
Aktywność czynnika krzepnięcia IX przed i 30 minut po wstrzyknięciu leku w porównaniu z wartością normy.	+	-	-
Średni całkowity czas trwania krwawień oraz średni czas trwania jednego krwawienia.	+	-	-
Średnia liczba wstrzyknięć leku konieczna do opanowania krwawienia.	+	-	-
Liczba dawek leku konieczna do opanowania krwawienia.	+	-	-
Średnia liczba dawek leku konieczna do opanowania wszystkich krwawień u jednego pacjenta.	+	-	-
Nasilenie bólu oceniane za pomocą wizualnej skali analogowej w trakcie trwania krwawienia.	+	-	-
Profil farmakokinetyczny.	+	-	+
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – $ABR = (\text{liczba epizodów krwawienia} / \text{liczba dni leczenia}) * 365,25 \text{ dni}$.	-	+ [główny punkt końcowy badania]	-
Roczny wskaźnik krwawień w zależności od typu krwawienia (samoistne, pourazowe) i miejsca krwawienia (do stawów). -profil farmakokinetyczny	-	+	-
Liczba wstrzyknięć leku potrzebna do opanowania krwawienia.	-	+	+ (podczas leczenia doraźnego)
Odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa podczas leczenia doraźnego krwawień oceniana przez pacjenta/opiekuna i lekarza za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi)	-	-	+
Liczba i czas wystąpienia krwawień w trakcie leczenia profilaktycznego.	-	-	+
Ogólna odpowiedź kliniczna na leczenie oceniana przez lekarza co 3 miesiące za pomocą 5-punktowej skali (bardzo użyteczne, użyteczne, nieznacznie użyteczne, bezużyteczne, niekorzystne).	-	-	+

Punkt końcowy	Badanie		
	[32]–[33]	[34]–[38]	[39]
Ogólna odpowiedź kliniczna na leczenie okołoperacyjne oceniana przez lekarza za pomocą 5-punktowej skali (bardzo użyteczne, użyteczne, nieznacznie użyteczne, bezużyteczne, niekorzystne).	-	-	+
Profil bezpieczeństwa			
Ciężkie zdarzenia niepożądane.	-	+	-
Zdarzenia niepożądane.	+	+	+
Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX i przeciwciał anti-FIX.	-	-	+
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.	+	-	-
Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia – ang. <i>treatment emergent adverse event</i> ; TEAE.	-	+	-

+oceniano w badaniu; -nie oceniano w badaniu.

Badania prospektywne

W badaniu **Amano i wsp. 2014 [40]-[41]** brali udział pacjenci z hemofilią B niezależnie od nasilenia choroby i wieku, pochodzący z Japonii i stosujący leczenie nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX®), zarówno leczeni jak i nieleczeni wcześniej (przed rozpoczęciem badania) innymi czynnikami krzepnięcia rFIX (N=319). Spośród 304 analizowanych w ramach wstępnej prezentacji wyników chorych u: 49,7%; 32,1% i 13,2% rozpoznano odpowiednio ciężką, umiarkowaną i łagodną postać hemofilii B [40]. Pacjenci otrzymywali nonakog alfa (zarówno w ramach leczenia doraźnego jak i profilaktycznego) w początkowej dawce 50 j.m./kg (nie podano informacji na temat odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami), ale dawka mogła być dostosowywana w zależności od stanu pacjenta (liczba pacjentów włączonych do badania i poddanych wstępnej analizie w momencie prezentacji wyników w październiku 2013 roku - N=304, w tym 25 pacjentów wcześniej nieleczonych FIX; liczba pacjentów włączonych do badania i poddanych wstępnej analizie w momencie prezentacji wyników w styczniu 2012 roku - N=177, w tym 14 pacjentów wcześniej nieleczonych FIX). Stosowana w badaniu dawka nonakogu alfa była zasadniczo zbieżna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135] (w profilaktyce średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosi 40 j.m./kg [zakres - od 13 do 78 j.m./kg], podawana w odstępach 3-4 dni; istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX® w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia; średnia dawka (\pm odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosi 63,7 (\pm 19,1) j.m./kg, podawana w odstępach 3-7 dni; u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek) [135]. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy w przypadku pacjentów leczonych wcześniej rFIX i 24 miesiące w przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej rFIX. Wyniki z zakresu skuteczności i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla 304 pacjentów włączonych do badania i poddanych wstępnej analizie w momencie prezentacji wyników w październiku 2013 roku [40] oraz dla 177

pacjentów włączonych do badania i poddanych wstępnej analizie w momencie prezentacji wyników w styczniu 2012 roku [41].

W nieinterwencyjnym badaniu **Berntrop i wsp. 2012 [42]–[44]** wzięli udział pacjenci z hemofilią B (zarówno dzieci jak i dorośli w wieku <1-79 lat) niezależnie od nasilenia choroby, skierowani do leczenia rFIX (nonakog alfa w formie oryginalnej lub reformuowanej w 2007 roku w celu zmniejszenia ryzyka aglutynacji krwinek czerwonych), do badania włączano zarówno pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX (N=218). Nonakog alfa stosowano w dawce przepisanej przez lekarza prowadzącego (nie podano dokładnych dawek więc nie można określić zgodności dawkowania z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX®). Okres obserwacji w badaniu wynosił ≥ 6 lat w przypadku pacjentów stosujących oryginalną wersję nonakogu alfa i $\leq 1,5$ roku w przypadku pacjentów otrzymujących reformuowaną wersję nonakogu alfa. W badaniu nie analizowano skuteczności klinicznej nonakogu alfa, natomiast wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla ogólnej populacji pacjentów włączonych do udziału w badaniu (N=218) [42]–[44].

W prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniu opisowym **Laws i wsp. 2011 [45]–[46]** uczestniczyli pacjenci (zarówno dzieci jak i dorośli w wieku od 0,8 do 51,9 lat) z hemofilią B (pacjentów włączano niezależnie od nasilenia choroby), leczeni nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) niezależnie od stosowanego schematu leczenia (włączano zarówno pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX). Autorzy badania podali, że mediana dawki stosowanej podczas leczenia profilaktycznego wynosiła 28,2 j.m./kg na początku badania i wzrosła do 34,5 j.m./kg po 20 miesiącach leczenia, a więc zastosowane w badaniu dawki leku były zbliżone z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135]. Przedstawione wyniki dotyczą pierwszych 20 miesięcy trwania badania. Wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów, dla których możliwe było przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej nonakogu alfa po pierwszych 20 miesiącach trwania badania (N=34, z czego 30 pacjentów cierpiało na ciężką postać hemofilii B (aktywność FIX<1%), 8 pacjentów stosowało wcześniej osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX, a 17 pacjentów stosowało przed rozpoczęciem badania zarówno osoczopochodne jak i rekombinowane czynniki krzepnięcia IX [46]. W referencji [45] przedstawiono wyniki dotyczące dzieci w wieku <6 lat chorych na hemofilię B (o każdym stopniu nasilenia) - N=8 pacjentów, z czego 4 nie było wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX). Wszyscy pacjenci wcześniej nieleczeni (N=4) rozpoczęli udział w badaniu od leczenia doraźnego nonakogiem alfa w dawce 250-500 j.m., z czego 2 pacjentów rozpoczęło następnie leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa (dwa wstrzyknięcia leku/tydzień). Wyniki badania przedstawione w referencji [45] odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 21,2 miesiące, dla efektywności klinicznej nonakogu alfa w populacji dzieci w wieku <6 lat; N=8 [45].

W prospektywnym badaniu opisowym **Yang i wsp. 2012 [48]-[50]** brali udział pacjenci w wieku ≥ 6 lat z łagodną (aktywność FIX $>5\%$), umiarkowaną (aktywność FIX=1%-5% lub ciężką (aktywność FIX $<1\%$) postacią hemofilii B, wcześniej stosujący zastępczą terapię czynnikami krzepnięcia IX. Wszyscy pacjenci w 1. dniu otrzymali dożylnie nonakog alfa w dawce 75 j.m./kg na potrzeby analizy poziomu odzysku czynnika krzepnięcia IX. Następnie przez 6 miesięcy pacjenci otrzymywali leczenie doraźne nonakogiem alfa w przypadku krwawienia (dawkowanie ustalane przez lekarza) – N=35 (w badaniu podano jedynie informację, że dawki leku były ustalane zgodnie z wytycznymi odnośnie dawkowania nonakogu alfa w zależności od typu krwawienia i typu zabiegu operacyjnego, opracowanymi w oparciu o informacje dostarczone przez producenta leku, w związku z tym pomimo braku dokładnych informacji z zakresu dawkowania nonakogu alfa można założyć, że zastosowane dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135]). Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy. Dane z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności zastosowanego leczenia w trakcie badania (N=34). Natomiast wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (N=35) [48].

W prospektywnym badaniu opisowym **Roth i wsp. 2001 [52]** wzięli udział pacjenci w wieku 4-56 lat z ciężką (FIX <1 j.m./dL) lub umiarkowaną ciężką (FIX: 1-5 j.m./dL) hemofilią B, wcześniej leczeni osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia IX (N=56). Badanie rozpoczęto od przeprowadzenia oceny profilu farmakokinetycznego po podaniu pierwszej dawki rFIX (nonakog alfa, produkt leczniczy BeneFIX®) 50 j.m./kg, próbki krwi od pacjentów pobrano przed podaniem leku oraz 0,23; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po wstrzyknięciu. W trakcie badania pacjenci otrzymywali nonakog alfa w ramach leczenia doraźnego krwawień, w ramach leczenia profilaktycznego lub w celu kontroli krwawień związanych z zabiegiem chirurgicznym. Dawka i częstość podawania nonakogu alfa była ustalana przez lekarza zgodnie z wytycznymi protokołu. Średnia dawka (\pm SD) nonakogu alfa wynosiła: 38,0 j.m./kg (\pm 17,06) 2-3 razy w tygodniu w przypadku leczenia profilaktycznego (rutynowego i przerywanego), 46,56 j.m./kg (\pm 23,48) w ramach leczenia doraźnego oraz 66,25 j.m./kg (\pm 29,47) w ramach leczenia okołoperacyjnego. Zastosowane w badaniu dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135]. Planowany okres leczenia w badaniu wynosił 2 lata, mediana czasu trwania badania wyniosła 741 dni (średnia \pm SD: 710,9 \pm 154,2 dni). Dwudziestoczworo-miesięczny okres obserwacji ukończyło 50 pacjentów. W referencji nie zdefiniowano populacji, dla których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa [52].

W prospektywnym badaniu otwartym **Kavakli i wsp. 2016 [54]–[56]** brali udział pacjenci w wieku 12-65 lat z umiarkowaną ciężką do ciężkiej (FIX $\leq 2\%$) hemofilią B, u których występowało co najmniej 12 krwawień w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie, a pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia. Po 4-tygodniowym okresie skringingu pacjenci stosowali doraźne leczenie

nonakogiem alfa (BeneFIX®) w dawce przepisanej przez lekarza zgodnie z zaleceniami dla nonakogu alfa przez okres 26 tygodni. Następnie pacjenci rozpoczęli leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa podawanym w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu przez około 52 tygodnie – N=25. Stosowana w badaniu dawka nonakogu alfa nie jest w pełni zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135] (w profilaktyce średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosi 40 j.m./kg [zakres - od 13 do 78 j.m./kg], podawana w odstępach 3-4 dni; istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX® w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia; średnia dawka (\pm odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosi 63,7 (\pm 19,1) j.m./kg, podawana w odstępach 3-7 dni; u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek, natomiast w przypadku wielokrotnego podawania dawek przekraczających 100 j.m./kg, należy rozważyć zmianę leku na inny produkt zawierający czynnik IX). Łączny okres obserwacji w badaniu wynosił 18 miesięcy. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania (N=25) [54]–[56].

W prospektywnym badaniu **Korth-Bradley i wsp. 2016 [57]** wzięli udział pacjenci w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B (aktywność FIX $\leq 2\%$), wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX przez co najmniej 150 dni ekspozycji (N=23). W badaniu przeprowadzono ocenę profilu farmakokinetycznego jak również ocenę efektywności klinicznej nonakogu alfa (BeneFIX®). Na początku badania pacjenci otrzymali 10-minutową infuzję nonakogu alfa w dawce 75 j.m./kg na potrzeby analizy farmakokinetycznej. Następnie pacjenci otrzymywali nonakog alfa zgodnie z wcześniej stosowanym schematem terapeutycznym (leczenie doraźne, leczenie profilaktyczne i/lub leczenie okołoperacyjne) przez co najmniej 6 miesięcy, a maksymalnie 12 miesięcy, do momentu osiągnięcia co najmniej 30 dni ekspozycji. Dawka i częstość podawania leku zarówno w ramach leczenia doraźnego jak i profilaktycznego była dostosowywana indywidualnie przez lekarza w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej i aktywności czynnika krzepnięcia IX. W przypadku doraźnego leczenia krwawień o niewielkim, umiarkowanym lub poważnym nasileniu zalecana dawka nonakogu alfa wynosiła odpowiednio: 20-40 j.m./dl; 30-60 j.m./dl i 60-100 j.m./dl, a wstrzyknięcia powtarzano co 24 godziny aż do ustania krwawienia. W profilaktyce nonakog alfa stosowano 2-3 razy w tygodniu (w rutynowej profilaktyce lek podawano w stałych odstępach czasu przez dłuższy okres; przerywana profilaktyka stosowana była przez ograniczony okres czasu przed przewidywanym krwawieniem (np. podczas ćwiczeń, fizykoterapii, zabiegami dentystycznymi) lub w celu leczenia stawów docelowych. W przypadku planowanych małych zabiegów chirurgicznych zalecany poziom FIX wynosił 30-60 j.m./dL - nonakog alfa podawano co 24 godziny przez co najmniej 1 dzień aż do osiągnięcia zadowalającego stopnia zagojenia się rany. W przypadku dużych zabiegów chirurgicznych zalecany poziom FIX wynosił 80-100 j.m./dL – nonakog alfa podawano dopóki nie osiągnięto zadowalającego poziomu zagojenia rany i kontynuowano przez co najmniej 7 dni do osiągnięcia

poziomu FIX w zakresie 30-60 j.m./dL. Lekarz mógł zmienić stosowany u pacjenta schemat leczenia w każdym momencie badania. Stosowana w badaniu dawka nonakogu alfa (w ramach leczenia doraźnego oraz okołoperacyjnego) była zbieżna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135]. Ze względu na brak informacji z zakresu dawkowania nonakogu alfa w ramach leczenia profilaktycznego nie było możliwości określenia zbieżności zastosowanego dawkowania z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135]. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6-12 miesięcy, aż do momentu osiągnięcia przez pacjenta 30 dni ekspozycji na nonakog alfa. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30 dni ekspozycji na nonakog alfa w trakcie trwania badania (N=21), natomiast wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla ogólnej populacji pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu (N=23) [57].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach prospektywnych [40]-[41], [42]-[44], [45]-[46], [48]-[50], [52], [54]-[56], [57] włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 53. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [40]-[41], [42]-[44], [45]-[46], [48]-[50], [52], [54]-[56], [57].

Punkt końcowy	Badanie						
	[40]-[41]	[42]-[44]	[45]-[46]	[48]-[50]	[52]	[54]-[56]	[57]
Skuteczność kliniczna							
Średnia liczba wstrzyknień oraz średnia dawka leku potrzebna do opanowania krwawienia wśród pacjentów otrzymujących leczenie doraźne.	+	-	-	+	+ (tylko średnia liczba wstrzyknięć)	+	+
Średnia dawka leku stosowana w leczeniu profilaktycznym.	+	-	+	-	-	+	+
Ogólna dawka leku.	-	-	-	-	-	-	+
Liczba dni ekspozycji na lek.	-	-	-	-	-	-	+
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem.	+	+	+	+	+	+	+
Mediana odwrotności odzysku czynnika krzepnięcia IX.	+	-	-	-	-	-	-
Częstość krwawień ogółem.	-	-	+	-	+	-	+
Liczba wstrzyknień leku potrzebna do opanowania krwawienia.	-	-	+	-	-	+	+
Skuteczność hemostatyczna oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali oceniana po 8 i 24 godzinach po każdym doraźnym wstrzyknięciu leku po wystąpieniu krwawienia.	-	-	-	+ [główny punkt końcowy badania]	-	-	-
Odzysk czynnika krzepnięcia IX.	-	-	-	+	-	+	

Punkt końcowy	Badanie							
	[40]- [41]	[42]- [44]	[45]- [46]	[48]- [50]	[52]	[54]- [56]	[57]	
Odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa oceniana za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi).	-	-	-	-	+	+ W trakcie leczenia doraźnego	+ W trakcie leczenia doraźnego	
Odpowiedź na drugorzędowe leczenie profilaktyczne oceniane przez lekarza co 3 miesiące za pomocą 3-punktowej skali (doskonała, skuteczna, nieadekwatna).	-	-	-	-	+	-	-	
Odpowiedź na leczenie okołoperacyjne oceniana za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi).	-	-	-	-	+	-	-	
Szacowana utrata krwi u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym.	-	-	-	-	+	-	-	
Profil farmakokinetyczny	-	-	-	-	+	-	+	
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) definiowany jako liczba krwawień w ciągu roku/(liczba dni leczenia/365,23).	-	-	-	-	-	+ główny punkt końcowy badania	-	
Liczba krwawień samoistnych w ciągu 48 godzin od podania profilaktycznej dawki leku.	-	-	-	-	-	+	-	
Średnie roczne całkowite zużycie leku	-	-	-	-	-	+	-	
Częstość występowania efektu terapeutycznego mniejszego niż oczekiwany (ang. <i>less than-expected therapeutic effect</i> ; LETE) definiowanego podczas leczenia doraźnego jako dwie oceny braku odpowiedzi na dwa wstrzyknięcia nonakogu alfa w ciągu 24 godzin po każdym wstrzyknięciu stosowanym w celu opanowania tego samego krwawienia, a podczas leczenia profilaktycznego definiowany jako wystąpienie samoistnego krwawienia w ciągu 48 godzin po regularnej dawce nonakogu alfa przy braku jakichkolwiek czynników zakłócających.	-	-	-	-	-	+	-	
Liczba dni od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia krwawienia.	-	-	-	-	-	-	+	
Skuteczność leczenia okołoperacyjnego oceniana przez lekarza i/lub chirurga za pomocą 5-punktowej skali.	-	-	-	-	-	-	+	
Profil bezpieczeństwa								
Ciężkie zdarzenia niepożądane.	-	-	-	+	+	+	-	
Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>).	-	+	-	+	+	-	-	
Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reaction</i>)	+	-	-	-	-	-	-	
Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i> ; TEAE)	-	-	-	-	-	+ (występujące z częstością ≥10%)	+(występujące z częstością ≥10%)	

Punkt końcowy	Badanie						
	[40]- [41]	[42]- [44]	[45]- [46]	[48]- [50]	[52]	[54]- [56]	[57]
Ciężkie działania a niepożądane możliwe/prawdopodobnie/definitywnie związane z zastosowanym leczeniem	-	+	-	-	-	-	-
Zdarzenia o szczególnym znaczeniu.	-	+	-	-	-	-	-
Nieciężkie zdarzenia niepożądane, niezwiązane z zastosowanym leczeniem.	-	+	-	-	-	-	-
Reakcje alergiczne podczas leczenia.	-	-	+	-	-	-	-
Istotne kliniczne nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych.	-	-	-	+	-	-	+

+oceniano w badaniu; -nie oceniano w badaniu.

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z HEMOFILIĄ B (POPULACJA MIESZANA – PACJENCI DOROŚLI I DZIECI)

Badania z randomizacją

Badanie Andreeva i wsp. 2015 (abstrakty konferencyjne) [32]–[33]

W badaniu [32]–[33] przedstawiono porównanie efektywności klinicznej nonakogu alfa względem osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie dane dotyczące nonakogu alfa.

Tabela 54. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [32]–[33].

Punkt końcowy	Ref.	Nonakog alfa Leczenie profilaktyczne krwawień N=9
---------------	------	--

Średnia liczba krwawień[^] - średnia±SD		[32]	0,22±0,44
Średni przyrostowy stopień poprawy[^] (j.m./dL na j.m./kg) - średnia±SD			1,24 ± 0,32
Odzysk in vivo[^] (%) - średnia±SD			47,56% ± 13,56%
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji - pomiar 30 minut po podaniu leku[^] (sekundy) - średnia±SD			38,04 ± 3,63
Punkt końcowy		Ref.	Nonakog alfa Leczenie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia N=9
Liczba epizodów krwawienia^{^^}	Całkowita		64
	O łagodnym nasileniu		51
	O umiarkowanym nasileniu		13
Średnia liczba epizodów krwawienia^{^^} - średnia±SD		[33]	7,11±3,72
Średni całkowity czas trwania krwawienia^{^^} (dni) - średnia±SD			9,44±5,53
Średni czas trwania jednego epizodu krwawienia^{^^} (dni) - średnia±SD			1,3±0,43
Średnia liczba wstrzyknięć leku potrzebna do opanowania jednego krwawienia^{^^} - średnia±SD			1,06±0,08
Nasilenie bólu w trakcie krwawienia^{^^} – wartość maksymalnej oceny w oparciu o wizualną skalę analogową - średnia±SD			5,5±1,6

[^]okres obserwacji wynosił 26±1 tygodni; ^{^^}okres obserwacji wynosił 13±1 tygodni.

Wykazano, że po zastosowaniu nonakogu alfa u pacjentów obserwowano normalizację parametrów takich jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji oraz aktywność czynnika krzepnięcia IX. Ponadto, raportowano zwiększenie przyrostowego stopnia poprawy [32]. Krwawienia, które wystąpiły u pacjentów podczas trwania badania charakteryzowały się łagodnym (79,7%) bądź umiarkowanym (20,3%) nasileniem. W przypadku wszystkich krwawień do ich opanowania wystarczyło 1-2 wstrzyknięć leku [33].

Badanie Valentino i wsp. 2014 [34]–[38]

Tabela 55. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [34]–[38].

Punkt końcowy	Ref.	Nonakog alfa		
		Grupa I	Grupa II	Grupa III
Roczny wskaźnik krwawień – średnia [95% CI]	[35]	35,1 [28,8; 41,4] N=50	4,6 [2,1; 7,2] N=44	2,6 [-0,1; 5,3] N=44
Roczny wskaźnik krwawień – porównanie względem leczenia doraźnego– MD [95% CI]		-	-30,5 [-36,5; -24,5] p<0,0001 N=44	-32,5 [-38,5; -26,6] p<0,0001 N=43
Roczny wskaźnik krwawień – porównanie schematów leczenia profilaktycznego– MD [95% CI]		-	2,0 [-1,2; 5,2] p=2167 N=43	

Grupa I – leczenie doraźne nonakogiem alfa w trakcie I fazy badania; Grupa II – leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu; grupa III – leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu; MD–różnica średnich.

Przeprowadzona analiza wykazała że leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa (w obydwu analizowanych schematach leczenia) wiązało się z istotnym statystycznie (p<0,0001) zmniejszeniem

rocznego wskaźnika krwawień [35], względem leczenia na żądanie. Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pod względem redukcji wskaźnika ABR pomiędzy dwoma analizowanymi schematami leczenia profilaktycznego nonakogiem alfa [35].

Tabela 56. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień w zależności od miejsca i typu krwawienia; populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [34]–[38].

Punkt końcowy	Ref.	Nonakog alfa			
		Grupa I N=50	Grupa II N=44	Grupa III N=44	Grupa IV N=43
Roczny wskaźnik krwawień do stawów -średnia±SD	[35]	25,4 ± 19,1	3,6 ± 8,3	1,9 ± 4,5	24,3 ± 21,5
Roczny wskaźnik krwawień samoistnych -średnia±SD		21,8 ± 20,2	3,5 ± 8,9	1,7 ± 4,2	19,9 ± 22,2
Roczny wskaźnik krwawień pourazowych -średnia±SD		12,5 ± 13,5	0,9 ± 3,0	1,2 ± 2,4	11,2 ± 14,2

Grupa I – leczenie doraźne nonakogiem alfa w trakcie I fazy badania; Grupa II – leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu; grupa III – leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu; grupa IV - leczenie doraźne nonakogiem alfa w trakcie III fazy badania.

Częstość krwawień samoistnych jak i pourazowych oraz krwawień do stawów była niższa w trakcie terapii profilaktycznej niż podczas leczenia doraźnego nonakogiem alfa. W przypadku większości epizodów krwawienia (78%) do ich opanowania wystarczało pojedyncze wstrzyknięcie leku. Podobnie, większość krwawień do stawów (77,7%), krwawień do tkanek miękkich i mięśni (81,4%) jak i krwawień do więcej niż jednego miejsca (80%) zostało opanowanych po jednym wstrzyknięciu nonakogu alfa. Jedynie w przypadku 5 epizodów krwawienia do stawów konieczne było zastosowanie >4 wstrzyknięć nonakogu [35].

Profil farmakokinetyczny

Tabela 57. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [34]–[38].

Punkt końcowy	Ref.	Nonakog alfa	
		Grupa II N=43	Grupa III N=41
Stężenie czynnika krzepnięcia IX przed podaniem leku (j.m./dL) - średnia±SD [zakres]	[35]	3,10 ± 2,19 [0; 10]	3,57 ± 3,11 [0; 14]
Stężenie czynnika krzepnięcia IX 30 minut po podaniu leku (j.m./dL) - średnia±SD [zakres]		91,5 ± 28,9 [1,12; 146]	49,9 ± 16,1 [0,6; 83]
Odzysk czynnika krzepnięcia IX (j.m./dL / j.m./dL) - średnia±SD [zakres]		0,91 ± 0,35 [0,011; 2,32]	0,93 ± 0,31 [0,002; 1,51]

Grupa II – leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu; grupa III – leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że średnia wartość poziomu odzysku czynnika krzepnięcia IX była porównywalna pomiędzy analizowanymi dwoma schematami leczenia profilaktycznego [35].

Badanie Lambert i wsp. 2007 [39]

Łącznie 34 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę oryginalnej lub reformuowanej wersji nonakogu alfa (BeneFIX®). Badanie ukończyło 25 pacjentów, 6 osób wykluczono z powodu naruszenia protokołu, dwóch pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu a jednego pacjenta utracono z okresu obserwacji. Mediana czasu udziału pacjentów w badaniu wynosiła 32 tygodnie (zakres: 0,14–60,71 tygodni). Łącznie podano 1179 wstrzyknień reformuowanej wersji nonakogu alfa (podczas analizy profilu farmakokinetycznego, leczenia doraźnego i/lub profilaktycznego) w skumulowanej dawce 5 199 532 j.m. [39]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące dawkowania i czasu ekspozycji na reformowaną wersję nonakogu alfa w trakcie otwartej fazy badania.

Tabela 58. Ekspozycja pacjentów na reformowaną wersję nonakogu alfa w zależności od stosowanego schematu leczenia; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].

Ekspozycja na nonakog alfa		Stosowany schemat leczenia* N=20 [^]		
		Leczenie doraźne/okres obserwacji N=15	Leczenie profilaktyczne [#] N=20 [*]	Leczenie okołoperacyjne N=1
Całkowita dawka nonakogu alfa w przeliczeniu na jednego pacjenta (j.m.)	Skumulowana	628 140	3 120 160	112 460
	Mediana (zakres)	22 380 (3920–166 760)	115 150 (58 800–399 240)	112 460 (112 460–112 460)
Dawka nonakogu alfa w przeliczeniu na jedno wstrzyknięcie (j.m./kg)	Mediana (zakres)	87,4 (30,3–147,2)	51,7 (13,9–184,2)	34,6 (25,4–57,6)
	Średnia \pm SD	77,9 \pm 32,3	60,4 \pm 28,2	35,7 \pm 10,8
Liczba wstrzyknień nonakogu alfa/pacjenta	Skumulowana	124	753	37
	Mediana (zakres)	5 (1–27)	38 (15–67)	37 (37–37)
	Średnia \pm SD	8,3 \pm 7,8	37,7 \pm 13,8	37
Czas ekspozycji na nonakog alfa (dni)	Skumulowana	124	753	21
	Mediana (zakres)	5 (1–27)	38 (15–67)	21 (21–21)
	Średnia \pm SD	8,3 \pm 7,8	37,7 \pm 13,8	21

*każdy pacjent mógł otrzymać więcej niż jedną dawkę leku w ciągu dnia z różnych przyczyn; [^]populacja pacjentów zgodna z protokołem definiowana jako pacjenci bez żadnych większych naruszeń protokołu, którzy otrzymywali lek przez co najmniej 30 dni ekspozycji w ciągu 6-12 miesięcy; [#]-profilaktyka obejmowała rutynowe leczenie (692 wstrzyknięć) jak i przerywane leczenie profilaktyczne (61 wstrzyknięć), 17 pacjentów otrzymywało rutynową terapię profilaktyczną, 3 otrzymywało reformowaną wersję nonakogu alfa w ramach przerywanej profilaktyki.

Trzech pacjentów zostało przydzielonych do stosowania wyłącznie leczenia doraźnego, 13 osób wyłącznie do rutynowej profilaktyki, 3 pacjentów początkowo trafiło do grupy leczenia doraźnego, ale następnie przeniesiono ich do grupy leczonej w ramach rutynowej profilaktyki, 1 pacjent otrzymywał nonakog alfa w ramach zarówno leczenia doraźnego, rutynowego leczenia profilaktycznego jak i leczenia okołoperacyjnego [39].

Tabela 59. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby krwawień i odpowiedzi na pierwsze wstrzyknięcie leku; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].

Punkt końcowy	Nonakog alfa – wersja reformuowana N=15
---------------	---

Punkt końcowy		Nonakog alfa – wersja reformuowana N=15
Łączna liczba krwawień		95
Liczba krwawień pourazowych –n (%)^		55* (57,9%)
Liczba krwawień samoistnych –n (%)^		39* (41,1%)
Liczba krwawień o nieznannej etiologii –n (%)^		1* (1,1%)
Liczba krwawień do stawów –n (%)^		48* (50,5%)
Liczba krwawień do tkanek miękkich/mięśni –n (%)^		36* (37,9%)
Liczba krwawień do pozostałych miejsc –n (%)^		10* (10,5%)
Krwimocz–n (%)^		1* (1,1%)
Liczba krwawień opanowanych po	1 wstrzyknięciu nonakogu alfa–n (%)^	77 (81,1%)
	2 wstrzyknięciach nonakogu alfa–n (%)^	11* (11,6%)
	3 wstrzyknięciach nonakogu alfa–n (%)^	4* (4,2%)
	4 wstrzyknięciach nonakogu alfa–n (%)^	2* (2,1%)
	>4 wstrzyknięciach nonakogu alfa–n (%)^	1* (1,1%)
Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie nonakogu alfa–n (%)^	Doskonała lub dobra	81* (85,3%)
	Umiarkowana	12* (12,6%)
	Brak odpowiedzi	0* (0,0%)
	Nie oceniono	2* (2,1%)

^odsetek liczby wszystkich krwawień; *obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Łącznie 95 krwawień wymagało 124 wstrzyknięć przeformułowanej wersji nonakogu alfa w trakcie 6-12 miesięcy otwartej fazy badania. Ze wszystkich krwawień ponad połowę stanowiły krwawienia pourazowe, a pod względem lokalizacji krwawienia do stawów. Mediana dawki nonakogu alfa w trakcie doraźnego leczenia krwawień (124 wstrzyknięcia leku) wynosiła 87,4 j.m./kg (zakres: 30,3-147,2 j.m./kg). Ponad 80% krwawień zostało opanowanych po jednym wstrzyknięciu leku. W przypadku większości krwawień do stawów (83,3%), do tkanek miękkich/mięśni (80,6%) oraz do innych miejsc (70%) do opanowania wystarczyło pojedyncze wstrzyknięcie leku. Ponad połowa krwawień, które wymagały do opanowania więcej niż jednego wstrzyknięcie leku została opanowana po 2 wstrzyknięciach (61,1%). Odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie nonakogu alfa oceniono jako doskonałą lub dobrą w przypadku 85,3% krwawień, a w zależności od miejsca krwawienia doskonałą lub dobrą odpowiedź odnotowano w przypadku 85,4% krwawień do stawów, 86,1% krwawień do tkanek miękkich/mięśni i 90% krwawień do innych miejsc. Nie odnotowano żadnego przypadku braku odpowiedzi na wstrzyknięcie nonakogu alfa.

Tabela 60. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby krwawień w trakcie rutynowej profilaktyki; populacja pacjentów w wieku ≥12 lat z umiarkowanie ciężką

do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia, analizowana w badaniu [39].

Punkt końcowy		Nonakog alfa – wersja reformuowana N=17
Odsetek pacjentów bez krwawień		6 (35,3%)
Łączna liczba krwawień u pacjentów stosujących rutynową profilaktykę		26
Liczba krwawień pourazowych u pacjentów stosujących rutynową profilaktykę – n (%) [^]		19/26 (73,1%)
Liczba krwawień samoistnych u pacjentów stosujących rutynową profilaktykę – n (%) [^]		6/26 (23,1%)
Odsetek pacjentów stosujących rutynową profilaktykę, u których nie odnotowano żadnego samoistnego krwawienia –n (%)		11 (64,7%)
Roczny wskaźnik krwawień – liczba krwawień/rok	Ogółem	3,11
	Samoistnych	0,72

[^]odsetek liczby wszystkich krwawień obserwowanych w trakcie rutynowej profilaktyki (okres leczenia: 6-12 miesięcy).

Łącznie 17 pacjentów stosowało reformuowaną wersję nonakogu alfa w trakcie otwartej fazy badania w ramach rutynowej profilaktyki, z czego u 6 (35,3%) pacjentów nie wystąpiły żadne krwawienia, a u 11 osób odnotowano łącznie 26 krwotoków (27,4% wszystkich raportowanych w badaniu krwawień), z czego 73,1% były to krwawienia pourazowe, a 23,1% krwawienia samoistne – etiologia jednego krwawienia była nieznaną. Większość krwawień miała miejsce po ponad 48 godzinach od podania leku. Roczny wskaźnik krwawień podczas rutynowej profilaktyki wynosił 3,11. Najczęściej stosowanym schematem leczenia profilaktycznego były wstrzyknięcia dwa razy w tygodniu (58,8% pacjentów) [39].

Tabela 61. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].

Punkt końcowy		Nonakog alfa – wersja reformuowana N=67 [^]
Ogólna ocena leczenia przeprowadzana przez lekarza za pomocą 5-stopniowej skali – n (%)	Bardzo użyteczna	53* (81%)
	Użyteczna	12* (18%)
	Nieznacznie użyteczna	1* (1%)
	Bezużyteczna	0* (0,0%)
	Niekorzystna	0* (0,0%)

[^]liczba analizowanych odpowiedzi; *obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W 99% analizowanych odpowiedzi na leczenie lekarze ocenili zastosowane leczenie jako bardzo użyteczne lub użyteczne. W przypadku jednego pacjenta, który został poddany zabiegowi operacyjnemu leczenie zostało ocenione przez lekarza jako użyteczne [39].

Profil farmakokinetyczny

Tabela 62. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa)-wersja oryginalna i reformuowana; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=24	
	Oryginalna wersja leku - średnia \pm SD	Reformuowana wersja leku - średnia \pm SD
C_{max} (j.m./dL)	51,2 \pm 13,6	54,5 \pm 15,0
AUC_t (godzina*j.m./dL)	792 \pm 192	851 \pm 215
AUC_∞ (godzina*j.m./dL)	880 \pm 220	940 \pm 237
t_{1/2} (godziny)	23,4 \pm 5,2	22,4 \pm 5,3
Odzysk <i>in vivo</i> (%)	32,5 \pm 8,4	34,5 \pm 9,3
IR [j.m./dL na j.m./kg]	0,683 \pm 0,182	0,726 \pm 0,200

[^]transformowany logarytmicznie; IR – średni przyrostowy stopień poprawy (ang. incremental recovery). t_{1/2} – okres półtrwania (ang. half-life). AUC_t – pole powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve) mierzone od czasu 0 do momentu ostatniego wykrywalnego stężenia we krwi; AUC_∞ – pole powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve) mierzone od czasu 0 do nieskończoności, C_{max}-maksymalne stężenie leku w osoczu.

Przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność oryginalnej i reformuowanej wersji nonakogu alfa – 90% przedział ufności dla stosunku wartości wersji reformuowanej do oryginalnej wersji nonakogu alfa pod względem maksymalnego stężenia leku w osoczu jak i pola powierzchni pod krzywą zawierały się w wymaganych granicach 80-125%. Również podobny okres półtrwania jak i oszacowany odzysk świadczą o biorównoważności obydwu form leku. Profil farmakokinetyczny reformuowanej wersji nonakogu alfa nie uległ zmianie po 6-miesięcznym okresie leczenia [39].

Badania prospektywne

Badanie Amano i wsp. 2014 (abstrakty konferencyjne) [40]-[41]

Wyniki analizy w momencie prezentacji wyników w październiku 2013 roku (N=304): Nasilenie hemofilii B oceniono u 49,7% pacjentów jako ciężkie, 32,1% pacjentów jako umiarkowane, 13,2% jako łagodne, a w 5,0% nieznane. Niektórzy z pacjentów otrzymywali nonakog alfa stosując więcej niż jeden schemat leczenia (np. zarówno leczenie profilaktyczne jak i doraźne) – ocenę skuteczności leku w takich przypadkach przeprowadzano dla każdego schematu leczenia (179 pacjentów otrzymywało leczenie profilaktyczne, 105 leczenie doraźne, 26 leczenie okołoperacyjne, a 81 inne). W przypadku leczenia doraźnego nonakogiem alfa do utrzymania hemostazy konieczne było zastosowanie średnio 1,9 wstrzyknięć leku – średnia dawka wyniosła 41,36 j.m./kg. Najczęściej stosowanym schematem leczenia profilaktycznego (58,8%) było przyjmowanie nonakogu alfa dwa razy w tygodniu w średniej dawce 40,72 j.m./kg. Mediana odwrotności odzysku czynnika krzepnięcia IX wynosiła 1,284. Zaobserwowano słabą negatywną korelację pomiędzy poziomem odzysku leku a wagą pacjenta [40].

W okresie do stycznia 2012 roku ze 177 analizowanych pacjentów, 55 chorych leczonych było doraźnie - łącznie odnotowano u nich 512 epizodów krwawienia (440 samoistnych, 55 pourazowych i 6 o nieznannej etiologii). U pacjentów w wieku <15 lat średnia stosowana dawka nonakogu alfa wynosiła 44 j.m./kg, a u pacjentów w wieku ≥15 lat średnia dawka leku wynosiła 35 j.m./kg. U 68,3% pacjentów nie obserwowano występowania żadnych epizodów krwawienia (75% pacjentów w wieku <15 lat i 62,8% pacjentów w wieku ≥15 lat). Średnia częstość krwawień wynosiła 3,8 (mediana=2) w ciągu 6 miesięcznego okresu obserwacji [41].

Badanie Berntrop i wsp. 2012 [42]-[44]

W badaniu nie przeprowadzono oceny skuteczności klinicznej nonakogu alfa, przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa.

Badanie Laws i wsp. 2011 (abstrakt konferencyjny) [45]–[46]

Autorzy badania podali, że mediana dawki stosowanej podczas leczenia profilaktycznego wynosiła 28,2 j.m./kg na początku badania i wzrosła do 34,5 j.m./kg po 20 miesiącach leczenia. Wzrost dawki spowodowany był zwiększeniem masy ciała u 4/7 pacjentów. W trakcie badania odnotowano 45 epizodów krwawienia, z czego 30 krwawień opanowano po 1-2 wstrzyknięciach nonakogu alfa. W okresie czasu dla którego mediana wynosiła 307 dni obserwacji, mediana epizodów krwawienia odnotowanych u pacjentów wynosiła 1. Nie stwierdzono rozwoju hemofilii powikłanej obecnością inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [46].

Dodatkowo autorzy przeprowadzili ocenę aktywności resztkowej FIX u pacjentów w wieku <6 lat (N=8, z czego 4 pacjentów nie było wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX). Resztkowa aktywność czynnika IX u dzieci w wieku <6 lat mieściła się w zakresie 1%-5%. Skuteczność nonakogu alfa w populacji pacjentów w wieku <6 lat lekarz oceniał przeważnie jako bardzo dobrą lub dobrą [45].

Badanie Yang i wsp. 2012 [48]-[50]

Tabela 63. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja w wieku >6 lat z łagodną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [48]-[50].

Punkt końcowy		Nonakog alfa N=34 [^]
Skuteczność hemostatyczna	Doskonała	44,7%

Punkt końcowy		Nonakog alfa N=34 [^]
	Dobra	40,7%
	Umiarkowana	13,8%
	Brak skuteczności	0,6%
	Nie oceniano	0,3%
Skuteczność hemostatyczna oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali oceniana po 24 godzinach od wstrzyknięcia leku – n (%)	Doskonała	53,7%
	Dobra	32,6%
	Umiarkowana	11,5%
	Brak skuteczności	0,3%
	Nie oceniano	2,0%
Łączna liczba wszystkich epizodów krwawienia		295
Liczba wstrzyknięć leku konieczna do opanowania krwawienia - średnia±SD (mediana); [zakres]		1,2±0,9 (1,0) [1,0; 11,0]
Liczba dni ekspozycji/jedno krwawienie (dni) - średnia±SD (mediana); [zakres]		1,2±0,7 (1,0) [1,0; 11,0]
Średni przyrostowy stopień poprawy czynnika krzepnięcia IX (j.m./dL per j.m./dL) – średnia±SD (mediana); [zakres]	Podczas 2 wizyty	0,760 ± 0,222 (0,761) [0,351; 1,386] N=30
	Podczas 4 wizyty	0,727 ± 0,275 (0,708) [0,302; 1,327] N=31

[^]leczenie dorażne;

W około 85% wstrzyknięć leku odpowiedź na nonakog alfa została oceniona przez lekarza jako doskonała lub dobra. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem średniego przyrostowego odzysku czynnika krzepnięcia IX ocenianego pomiędzy 2 a 4 wizytą pacjentów [48].

Badanie Roth i wsp. 2001 [52]

Z 56 pacjentów włączonych do badania 24-miesięcy okres obserwacji ukończyło 50 pacjentów (5 pacjentów przerwało badanie z powodów osobistych, a jeden pacjent z powodu nawracającego zdarzenia niepożądanego). Mediana czasu udziału w badaniu wynosiła 741 dni (średnia±SD: 710,9 ± 154,2 dni; zakres: 30-856 dni). Łącznie w trakcie badania pacjentom podano 20 923 634 j.m. nonakogu alfa w postaci 7362 wstrzyknięć. W tabeli poniżej przedstawiono informacje z zakresu stosowanego dawkowania i czasu ekspozycji.

Tabela 64. Ekspozycja pacjentów i dawkowanie nonakogu alfa w zależności od stosowanego schematu leczenia; populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].

Ekspozycja na nonakog alfa	Stosowany schemat leczenia				Razem N=56
	Ocena PK N=56	Leczenie dorażne N=55	Leczenie profilaktyczne* N=47	Leczenie okołooperacyjne N=20	

Ekspozycja na nonakog alfa		Stosowany schemat leczenia				Razem N=56
		Ocena PK N=56	Leczenie dorażne N=55	Leczenie profilaktyczne* N=47	Leczenie okołooperacyjne N=20	
Całkowita dawka nonakogu alfa w przeliczeniu na jednego pacjenta (j.m.)	Skumulowana	907 264	8 552 140	9 252 060	2 212 170	20 923 634
	Mediana (zakres)	17 124 (2055-31 670)	118 440 (7200-810 200)	60 600 (1000-1 477 780)	33 500 (2200-423 700)	258 462 (11 778-2 141 525)
Dawka nonakogu alfa w przeliczeniu na jedno wstrzyknięcie (j.m./kg)	Mediana (zakres)	50,0 (25,0-90,3)	42,80 (6,5-224,6)	35,10 (9,7-170,6)	60,40 (13,8-169,0)	40,90 (6,5-224,6)
	Średnia ± SD	49,95 ± 3,53	46,56 ± 23,48	38,00 ± 17,06	66,25 ± 29,47	43,07 ± 21,32
Liczba wstrzyknięć nonakogu alfa	Skumulowana	263	2 758	3 909	432	7 362
	Mediana (zakres)	5,00 (1-7)	41,00 (3-196)	24,00 (1-656)	10,00 (1-96)	85,00 (4-669)
	Średnia ± SD	4,70 ± 1,04	50,15 ± 42,34	83,17 ± 130,28	21,60 ± 26,53	31,46 ± 128,69
Czas ekspozycji na nonakog alfa (dni)	Całkowity [^]	263	2 633	3 620	320	6 823
	Mediana (zakres)	5,00 (1-7)	41,00 (3-195)	24,00 (1-492)	9,00 (1-620)	83,50 (4-496)
	Średnia ± SD	4,70 ± 1,04	47,87 ± 38,04	77,02 ± 108,28	16,00 ± 18,30	121,84 ± 103,27

PK-profil farmakokinetyczny; *leczenie profilaktyczne obejmowało rutynową wtórną profilaktykę w schemacie 2-3 wstrzyknięć w tygodniu w celu zapobiegania krwawieniom jak i przerywaną profilaktykę stosowaną w celu zapobiegania przewidywanym krwawieniom (jak np. krwawieniom po wysiłku fizycznym); [^]pacjenci mogli otrzymywać lek więcej niż raz dziennie z różnych przyczyn.

Tabela 65. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) w ramach leczenia dorażnego krwawień; populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].

Punkt końcowy		Nonakog alfa N=56
Liczba pacjentów u których wystąpiły krwotoki w trakcie leczenia – n(%)		55 (98,2%*)
Łączna liczba wszystkich krwawień		1796
Liczba krwawień–n (%) [^]	Do stawów	1060* (59%)
	Do tkanek miękkich/mięśni	449* (25%)
	Do innych miejsc	287* (16%)
Liczba wstrzyknięć potrzebnych do opanowania jednego krwawienia ^{##} –n (%) [^]	1	1453* (80,9%)
	2	208* (11,6%)
	3	65* (3,60%)
	4	32* (1,8%)
	>4	38* (2,1%)
Odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa w ramach dorażnego leczenia krwawień [#] –n (%) [^]	Doskonała lub dobra	1633* (90,9%)
	Umiarkowana	128* (7,1%)
	Brak	13* (0,7%)
	Nie oceniano	23* (1,3%)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; [^]względem łącznej liczby wszystkich krwawień; [#]-w przypadku krwawień wymagających więcej niż jedno wstrzyknięcie leku w analizie uwzględniono jedynie odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie leku; w analizie odpowiedzi na wstrzyknięcie leku nie uwzględniono jednego pacjenta, u którego w 9 miesiącu badania stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia IX; ^{##}- nie uwzględniono jednego pacjenta, u którego w 9 miesiącu badania stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia IX.

Wszyscy z wyjątkiem jednego pacjenta stosującego leczenie profilaktyczne musieli otrzymać leczenie doraźne ze względu na wystąpienie krwawienia (55 pacjentów). Łącznie podano 2738 wstrzyknięć nonakogu alfa w ramach doraźnego leczenia 1796 krwawień, z czego większość (59%) stanowiły krwawienia do stawów. Jedno wstrzyknięcie leku było wystarczające do opanowania 80,9% krwawień. W przypadku leczenia większości krwawień (90,9%) uzyskano doskonałą lub dobrą odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie nonakogu alfa [52].

Tabela 66. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) w ramach rutynowego leczenia profilaktycznego; populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=19
Odsetek pacjentów bez krwawień –n (%)	3 (15,8%*)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia	16 (84,2%*)
Łączna liczba krwawień, które wystąpiły u pacjentów podczas leczenia profilaktycznego	203
Liczba krwawień pourazowych, które wystąpiły u pacjentów podczas leczenia profilaktycznego – n (%) [^]	64 (31,5%*)
Liczba krwawień samoistnych, które wystąpiły u pacjentów podczas leczenia profilaktycznego – n (%) [^]	139 (68,6%*)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; [^]względem łącznej liczby krwawień, które wystąpiły u pacjentów podczas leczenia profilaktycznego.

Rutynową profilaktykę nonakogiem alfa stosowało 19 pacjentów (średnia dawka nonakogu alfa: 40,3 j.m./kg; zakres: 13-78 j.m./kg; lek podawany 2-3 razy w tygodniu). Z czasem odstępy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku wydłużono do 72 godzin. U 3/19 pacjentów nie odnotowano żadnego krwawienia. Pozostałych 16 osób łącznie doświadczyło 203 epizodów krwawienia. Ze 139 samoistnych krwawień 61% miało miejsce po ponad 72 godzinach od podania leku, podczas gdy 19% krwawień wystąpiło w ciągu 48 godzin od wstrzyknięcia nonakogu alfa. Krwawienia o niskiej częstotliwości występowały jedynie u 7 (37%) pacjentów leczonych profilaktycznie. Odpowiedź na zastosowane leczenie profilaktyczne oceniono jako doskonałą lub skuteczną w 93% przypadków [52].

Tabela 67. Schemat dawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=54 [^]
Odsetek pacjentów, u których zwiększono dawkowanie nonakogu alfa –n (%)	31 (57%)
Odsetek pacjentów, u których nie zmieniono dawkowania nonakogu alfa –n (%)	23 (43%)

[^]analiza schematu dawkowania była przeprowadzana u 54 z 56 pacjentów przez ponad 3 miesiące.

Z 31 pacjentów, u których zwiększono stosowaną dawkę nonakogu alfa, u 11 dawkę zmieniono ze względu na niski odzysk odnotowany na początku badania, u 15 pacjentów dawkę zmieniono ze

powodu niewystarczającej odpowiedzi klinicznej i niskiego odzysku, a u 5 pacjentów z powodu wystąpienia krwawienia w trakcie leczenia profilaktycznego. Z 31 pacjentów, u których zwiększono stosowaną dawkę nonakogu alfa o ponad połowę (15/31; 52% pacjentów) stanowiły dzieci w wieku <15 lat, u których obserwowano również niski poziom odzysku [52].

Leczenie okołooperacyjne

U 20 pacjentów przeprowadzono 27 różnych zabiegów operacyjnych obejmujących 11 zabiegów dentystycznych, 9 ortopedycznych, 2 zabiegi usunięcia wrastającego paznokcia, 1 wazektomię, 1 biopsję węzłów chłonnych, 2 zabiegi wycięcia cyst, 1 usunięcia znamienia. Ze wszystkich wstrzyknięć leku podawanych w ramach leczenia okołooperacyjnego w 98% przypadkach osiągniętą hemostazę oceniono jako doskonałą lub dobrą. Szacowana utrata krwi u pacjentów z hemofilią B była porównywalna z obserwowaną u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia [52].

Profil farmakokinetyczny

Tabela 68. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].

Punkt końcowy	Nonakog alfa					
	Ogólnie N=56	Pacjenci w wieku <15 lat N=19	Pacjenci w wieku 15-40 lat N=28	Pacjenci w wieku >40 N=9	Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-FIX N=22	Pacjenci z negatywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-FIX N=33

Punkt końcowy	Nonakog alfa					
	Ogólnie N=56	Pacjenci w wieku <15 lat N=19	Pacjenci w wieku 15-40 lat N=28	Pacjenci w wieku >40 N=9	Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-FIX N=22	Pacjenci z negatywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-FIX N=33
Wzrost aktywności czynnika krzepnięcia IX [j.m./dL] – średnia ± SD [zakres]	0,75 ± bd [0,34-1,38]^	0,66 ± 0,22 (0,34-1,12)	0,77 ± 0,20 (0,4-1,28)	0,84 ± 0,27 (0,52-1,38)	0,82 ± 0,25 (0,38-1,38)	0,69 ± 0,20 (0,34-1,12)
Średni przyrostowy stopień poprawy (%) – średnia ± SD [zakres]	33,7% ± bd [15,3%-62,2%]	29,8 ± 9,9 (15,3-50,4)	34,7 ± 9,2 (18,0-57,6)	37,7 ± 12,3 (23,3-62,2)	36,9 ± 11,0 (17,1-62,2)	31,0 ± 8,9 (15,3-50,4)
Okres półtrwania (godziny) – średnia ± SD [zakres]	19,3 ± bd [11,1-36,4]	20,2 ± 4,0 (14,2-28,2)	19,4 ± 5,5 (12,4-36,4)	17,2 ± 4,8 (11,1-25,0)	18,7 ± 6,2 (11,1-36,4)	19,8 ± 4,1 (12,7-28,2)

FIX-czynnik krzepnięcia IX; bd-brak danych; ^wzrost aktywności czynnika krzepnięcia IX przedstawiony w j.m./dL na j.m./kg.

Analizę profilu farmakokinetycznego powtarzano co 6-miesiący w trakcie trwania badania. W ciągu dwóch lat wykazano stabilność mierzonych parametrów. Analiza subgroup wykazała niższy odzysk u pacjentów w wieku poniżej 15 lat. Niższy odzysk obserwowano także u pacjentów z negatywnym wynikiem testu na obecność antygenów czynnika krzepnięcia IX, jednak żaden z tych trendów nie osiągnął istotności statystycznej [52].

Badanie Kavakli i wsp. 2016 [54]–[56]

Łącznie badanie rozpoczęło 25 pacjentów i wszyscy ukończyli udział w badaniu (tylko 5 pacjentów było w wieku <18 lat). Średni czas trwania leczenia wynosił 78,4 ± 1,2 tygodnie, a średni czas trwania badania wynosił 86,4 ± 2,1 tygodni. Średnia całkowita liczba dni ekspozycji na jednego pacjenta wynosiła 76±15, w tym 50±2 dni ekspozycji w trakcie leczenia profilaktycznego i 25 ± 16 dni ekspozycji w trakcie leczenia doraźnego oraz 2 ± 1 dni ekspozycji w przypadku wstrzyknięć prewencyjnych podanych 6 pacjentom przed planowanym wysiłkiem fizycznym niosącym ryzyko zranienia. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje z zakresu stosowanego dawkowania nonakogu alfa w trakcie badania [54]–[56].

Tabela 69. Dawkowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]–[56].

Punkt końcowy	Okres leczenia doraźnego^ N=25	Okres leczenia profilaktycznego N=25
---------------	-----------------------------------	--------------------------------------

Punkt końcowy	Okres leczenia doraźnego [^] N=25	Okres leczenia profilaktycznego N=25
Łączna liczba wstrzyknień nonakog alfa	659	1254
Liczba wstrzyknień nonakog alfa na jednego pacjenta - średnia±SD; (mediana); [zakres]	26 ± 18 (24) [3-80]	50 ± 2 (50) [44-54]
Roczne całkowite zużycie nonakog alfa (j.m./kg) - średnia±SD; (mediana); [zakres]	707 ± 519 (619) [105-2097]	4985 ± 233 (5052) [4373-5281]
Dawka nonakog alfa na jedno krwawienie (j.m./kg) - średnia±SD; (mediana); [zakres]	52 ± 16 (50) [24-83]	99 ± 2 (99) [93; 104]

[^]łącznie dla wszystkich wstrzyknień doraźnych (także tych które podano w trakcie stosowanego leczenia profilaktycznego w momencie wystąpienia krwawienia).

Tabela 70. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]–[56].

Punkt końcowy	Okres leczenia doraźnego – 6 miesięcy N=25	Okres leczenia profilaktycznego – 12 miesięcy N=25
Liczba obserwowanych epizodów krwawienia	417	90
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno krwawienie –n (%)	25 (100,0%)	16 (64,0%)
Roczny wskaźnik krwawień – średnia ± SD; (mediana); [zakres]	32,9 ± 17,4 (33,6) [6,1-69,0]	3,6 ± 4,6 [^] (2,0) [0-13,8]
Analiza wrażliwości*		
Punkt końcowy	Okres leczenia doraźnego – 6 miesięcy N=25	Okres leczenia profilaktycznego – 6 miesięcy N=25
Liczba obserwowanych epizodów krwawienia	417	35
Roczny wskaźnik krwawień – średnia ± SD; (mediana); [zakres]	32,9 ± 17,4 (33,6) [6,1-69,0]	2,8 ± 4,3 [^] (0,0) [0,0-13,6]

[^]p<0,0001 dla porównania leczenia doraźnego vs leczenia profilaktycznego; *ocena wskaźnika ABR przeprowadzona dla okresu 6-miesięcy, występującego w tym samym czasie w roku w celu oszacowania wpływu sezonowości na wskaźnik ABR.

Przeprowadzona analiza wykazała, że roczny wskaźnik krwawień (ABR) podczas leczenia profilaktycznego nonakogiem alfa (podawanym raz w tygodniu) był istotnie statystycznie (p<0,0001) mniejszy niż podczas leczenia doraźnego krwawień. Nie stwierdzono wpływu sezonowości na obserwowaną różnicę [54]–[56].

Tabela 71. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień w zależności od ich typu i lokalizacji; populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]–[56].

Punkt końcowy	Okres leczenia doraźnego – 6 miesięcy N=25	Okres leczenia profilaktycznego – 12 miesięcy N=25
Liczba obserwowanych epizodów krwawienia	417	90
Odsetek pacjentów z krwawieniami samoistnymi –n (%)	21 (84,0%)	13 (52,0%)
Odsetek pacjentów z krwawieniami pourazowymi –n (%)	18 (72,0%)	13 (52,0%)

Punkt końcowy		Okres leczenia doraźnego – 6 miesięcy N=25	Okres leczenia profilaktycznego – 12 miesięcy N=25
Odsetek pacjentów z krwawieniami do stawów –n (%)		25 (100,0%)	12 (48,0%)
Odsetek pacjentów z krwawieniami do tkanek miękkich/mięśni –n (%)		14 (56,0%)	4 (16,0%)
Odsetek pacjentów z krwawieniami do innych miejsc –n (%)		7 (28,0%)	8 (32,0%)
Roczny wskaźnik krwawień – średnia ± SD; (mediana); [zakres]	Samoistnych	23,1 ± 17,1 (22,4) [0-54,2]	2,6 ± 4,1 (1,0) [0-13,8]
	Pourazowych	9,9 ± 14,5 (4,1) [0-52,2]	1,0 ± 1,6 (1,0) [0-6,9]
Roczny wskaźnik krwawień – średnia ± SD; (mediana); [zakres]	Do stawów	27,7 ± 16,9 (28,7) [2,2-69,0]	2,1 ± 3,2 (0,0) [0,0-9,8]
	Do tkanek miękkich/mięśni	5,1 ± 7,5 (2,0) [0,0-29,1]	0,5 ± 1,5 (0,0) [0,0-7,2]
	Inne miejsca	1,4 ± 2,6 (0,0) [0,0-10,1]	1,0 ± 2,3 (0,0) [0,0-9,6]

Mniejszą liczbę samoistnych jak i pourazowych krwawień raportowano w trakcie leczenia profilaktycznego niż doraźnego nonakogiem alfa. Krwawienia występowały najczęściej do stawów zarówno w trakcie leczenia doraźnego jak i profilaktycznego. Mediana rocznego wskaźnika krwawień zarówno do stawów, tkanek miękkich/mięśni jak i do innych lokalizacji wynosiła 0 w trakcie leczenia profilaktycznego. Krwawienia wystąpiły u 64% pacjentów leczonych profilaktycznie podczas gdy w czasie leczenia doraźnego krwawienia obserwowano u wszystkich pacjentów [54]–[56].

Tabela 72. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć potrzebnych do opanowania krwawienia oraz odpowiedzi na leczenie w trakcie leczenia doraźnego; populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]–[56].

Punkt końcowy		Nonakog alfa N=25		
Liczba wszystkich epizodów krwawienia		507		
Liczba wstrzyknięć nonakogu alfa koniecznych do opanowania jednego krwawienia –n (%)^	1	416 (82,1%)		
	2	69 (13,6%)		
	3	9 (1,8%)		
	4	3 (0,6%)		
	>4	10 (2,0%)		
Punkt końcowy		Pierwsze wstrzyknięcie N=25	Konieczne kolejne wstrzyknięcia N=18	Wszystkie wstrzyknięcia łącznie N=25
Liczba analizowanych odpowiedzi na wstrzyknięcie leku		507	152	659
Odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa –n (%)^^	Doskonała	271 (53,5%)	39 (25,7%)	310 (47,0%)
	Dobra	177 (34,9%)	80 (52,6%)	257 (39,0%)
	Umiarkowana	55 (10,8%)	33 (21,7%)	88 (13,4%)

Punkt końcowy		Nonakog alfa N=25		
	Brak odpowiedzi	3 (0,6%)	0 (0,0%)	3 (0,5%)
	Nie oceniono	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)

^względem liczby wszystkich epizodów krwawienia; ^^względem liczby analizowanych odpowiedzi na wstrzyknięcie leku.

Łącznie pacjentom podano 659 wstrzyknięć leku w ramach doraźnego leczenia 507 odnotowanych epizodów krwawienia, z czego 82,1% zostało opianowanych po jednym wstrzyknięciu nonakogu alfa. W 88,4% pierwszych wstrzyknięć leku uzyskana odpowiedź oceniono jako doskonałą lub dobrą [54]–[56].

Inne punkty końcowe

Nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia efektu terapeutycznego mniejszego niż oczekiwany (ang. *less than-expected therapeutic effect*; LETE) w trakcie okresu leczenia doraźnego. Trzy krwawienia odnotowano w ciągu 48 godzin po wstrzyknięciu leku podawanego w ramach leczenia profilaktycznego, jednak każde krwawienie było związane z występowaniem czynnika zakłócającego – u 2 pacjentów krwawienie wystąpiło do wcześniej zidentyfikowanego stawu docelowego, a u 1. pacjenta podano zbyt małą dawkę leku (odchylenie od protokołu) [54]–[56].

Profil farmakokinetyczny

Analizę profilu farmakokinetycznego przeprowadzono u 24 pacjentów. Średni odzysk w 1. dniu, 26. tygodniu i 78. tygodniu wynosił odpowiednio: $0,8 \pm 0,2$; $0,9 \pm 0,2$ i $0,7 \pm 0,2$ j.m./dL per j.m./kg. Z 17 pomiarów aktywności czynnika krzepnięcia IX przeprowadzonych u 13 pacjentów po około 1 tygodniu od wstrzyknięcia, 8 wskazało stężenie FIX > 2 j.m./dL (zakres: 2,13-10,39 j.m./dL). U trzech pacjentów roczny wskaźnik krwawień wynosił 0 pomimo, że endogenna aktywność czynnika krzepnięcia IX również wynosiła 0 [54]–[56].

Badanie Korth-Bradley i wsp. 2016 [57]

Badanie rozpoczęło 23 pacjentów, z których początkowo 8 stosowało leczenie doraźne, 15 rutynowe leczenie profilaktyczne, a u 3 przeprowadzono zabieg chirurgiczny. Badanie ukończyło 22 pacjentów – 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu. Mediana czasu udziału w badaniu wynosiła 29,4 tygodni (zakres: 21,3-62,0 tygodni). Analizą skuteczności nonakogu alfa objęto 21 pacjentów, którzy stosowali lek przez co najmniej 30 dni ekspozycji. Całkowita dawka nonakogu alfa stosowanego w badaniu wynosiła 3 800 925 j.m. Pacjenci otrzymali łącznie 1081 wstrzyknięć nonakogu alfa, a mediana dawki na jedno wstrzyknięcie wynosiła 44 j.m./kg (zakres: 0,5-150,2 j.m./kg). Z kolei mediana liczby wstrzyknięć przypadająca na jednego pacjenta wynosiła 48 [57].

Tabela 73. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) stosowanego w ramach leczenia doraźnego; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [57].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=18 [^]
Łączna liczba krwawień podczas leczenia doraźnego	103
Liczba krwawień samoistnych podczas leczenia doraźnego – n (%) [#]	54 (52,4%*)
Liczba krwawień pourazowych podczas leczenia doraźnego – n (%) [#]	49 (47,6%*)
Liczba krwawień do stawów podczas leczenia doraźnego – n (%) [#]	71 (69%)
Liczba krwawień do tkanek miękkich/mięśni podczas leczenia doraźnego – n (%) [#]	29 (28%)
Liczba krwawień, które zostały opanowane po jednym wstrzyknięciu nonakogu alfa – n (%) [#]	54 (52 %)
Doskonała lub dobra odpowiedź na pierwsze wstrzyknięcie nonakogu alfa w ramach leczenia doraźnego – n (%) [#]	87 (84%)

[^]18 z 21 pacjentów otrzymało leczenie doraźne po wystąpieniu krwawienia; [#]względem łącznej liczby wszystkich krwawień podczas leczenia doraźnego; *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Z analizowanych 21 pacjentów u 18 zastosowano nonakog alfa w ramach doraźnego leczenia krwawień. Łącznie odnotowano 103 krwawienia, z czego ponad połowę stanowiły krwawienia samoistne. W przypadku większości krwawień (64,1%) początkowa stosowana dawka nonakogu alfa na jedno wstrzyknięcie wynosiła 30-60 j.m./kg. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy uzyskaną odpowiedzią na leczenie a zastosowaną początkową dawką leku w trakcie doraźnego leczenia krwawień [57].

Tabela 74. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) stosowanego w ramach leczenia profilaktycznego; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [57].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=20 [^]
Łączna liczba krwawień w trakcie leczenia profilaktycznego.	30
Liczba krwawień samoistnych podczas leczenia doraźnego – n (%) [#]	13 (43,3%*)
Liczba krwawień pourazowych podczas leczenia doraźnego – n (%) [#]	17 (56,7%*)
Liczba krwawień, które wystąpiły po >48 godzinach od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia nonakogu alfa – n (%) [#]	23 (77%)
Liczba krwawień, które wystąpiły po >24 i <48 godzinach od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia nonakogu alfa – n (%) [#]	5 (17%)
Liczba krwawień, które wystąpiły po <24 godzinach od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia nonakogu alfa – n (%) [#]	2 (7%)

[^]20 z 21 pacjentów stosowało leczenie profilaktyczne; [#]względem łącznej liczby wszystkich krwawień podczas leczenia profilaktycznego; *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Z analizowanych 21 pacjentów, 20 osób stosowało rutynową lub przerywaną profilaktykę nonakogiem alfa. Rutynową profilaktykę (1-3 razy w tygodniu) stosowało 15 pacjentów, z czego 12 (80%) osób kontynuowało leczenie w schemacie 2 wstrzyknięcia/tydzień (średni czas trwania leczenia: 24,4 tygodnie; mediana: 26,7 tygodni, zakres: 6,1-31,6 tygodni). Łącznie w trakcie leczenia profilaktycznego odnotowano 30 epizodów krwawienia u 13 pacjentów – średni miesięczny wskaźnik krwawień wynosił 0,4. Większość (77%) obserwowanych krwawień miała miejsce po ponad 48 godzinach od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku. Nie stwierdzono żadnego przypadku braku skuteczności leczenia [57].

Leczenie okołoperacyjne

Trzech pacjentów otrzymywało nonakog alfa w ramach profilaktycznego leczenia okołoperacyjnego (wymiana stawu kolanowego). W przypadku dwóch pacjentów możliwe było przeprowadzenie oceny skuteczności nonakog alfa w trakcie zabiegu jak i po zabiegu, w obu przypadkach leczenie oceniono jako bardzo użyteczne [57].

Profil farmakokinetyczny

Tabela 75. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [57].

Punkt końcowy	Pierwsza wizyta [^] N=23	Pierwsza wizyta ^{^^} N=17	Ostatnia wizyta (≥ 6 miesięcy) ^{^^} N=17
C_{max} (j.m./dL) – średnia \pm SD	61,4 \pm 12,5	60,2 \pm 10,6	61,9 \pm 12,6
AUC_t (j.m.*godzina/dL) – średnia \pm SD	946 \pm 206	944 \pm 177	965 \pm 220
t_{1/2} (godziny) – średnia \pm SD	23,7 \pm 5,6	24,6 \pm 5,8	22,5 \pm 4,7
AUC_∞ (j.m.*godzina/dL) – średnia \pm SD	1055 \pm 227	1061 \pm 201	1070 \pm 257
Odzysk (j.m./dL na j.m./kg) – średnia \pm SD	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1	0,8 \pm 0,2

[^]pomiar przeprowadzony u wszystkich pacjentów; ^{^^}pomiar przeprowadzony w grupie pacjentów poddanych analizie farmakokinetycznej; t_{1/2} – okres półtrwania (ang. *half-life*). AUC_t – pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*) mierzone od czasu 0 do momentu ostatniego wykrywalnego stężenia leku we krwi; AUC_∞ – pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*) mierzone od czasu 0 do nieskończoności, C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu.

Parametry analizowane w ramach profilu farmakokinetycznego nie uległy zmianie po co najmniej 6 miesiącach leczenia nonakogiem alfa. Uzyskane wyniki wskazują, że nonakog alfa charakteryzuje się takim samym profilem farmakokinetycznym po długim czasie leczenia jak i po pierwszej ekspozycji na lek [57].

5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX – NONAKOG ALFA, W LECZENIU CHORYCH Z HEMOFILIĄ B (POPULACJA MIESZANA)

Badania z randomizacją

Badanie Andreeva i wsp. 2015 (abstrakty konferencyjne) [32]–[33]

W badaniu [32]–[33] przedstawiono porównanie efektywności klinicznej nonakogu alfa względem osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie dane dotyczące nonakogu alfa.

W grupie przyjmującej nonakog alfa u 6 (66,7%) pacjentów odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego, które lekarze ocenili jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [32] w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni. W trakcie pierwszych 13 tygodni badania nie obserwowano występowania żadnych zdarzeń nieporządaných, w tym infekcji [33].

Badanie Valentino i wsp. 2014 [34]–[38]

Tabela 76. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (ang. *teratment emergent adverse event*; TEAE) występujących u co najmniej 5% pacjentów; populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [34]–[38].

Punkt końcowy	Ref.	Nonakog alfa					
		Grupa I N=50	Grupa II N=44	Grupa III N=44	Grupa IV N=43	Razem N=50	
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) u $\geq 5\%$ pacjentów –n (%)		21 (42,0%)	14 (31,8%)	14 (31,8%)	14 (32,6%)	30 (60,0%)	
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów –n (%)	[35]	Ból głowy	3 (6,0%)	6 (13,6%)	2 (4,5%)	2 (4,7%)	8 (16,0%)
		Ból stawów	5 (10,0%)	4 (9,1%)	2 (4,5%)	2 (4,7%)	6 (12,0%)
		Przypadkowe urazy	2 (4,0%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	5 (10,0%)
		Ból	2 (4,0%)	1 (2,3%)	3 (6,8%)	1 (2,3%)	5 (10,0%)
		Infekcje	1 (2,0%)	3 (6,8%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	4 (8,0%)
		Ból pleców	1 (2,0%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
		Grypa	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	2 (4,7%)	3 (6,0%)
		Nasilenie kaszlu	1 (2,0%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	3 (6,0%)
		Zapalenie gardła	1 (2,0%)	0 (0,0%)	2 (4,5%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
		Ból nerek	0 (0,0%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane – n (%)		bd	bd	bd	bd	5 (10,0%*)	

Grupa I – leczenie doraźne nonakogiem alfa w trakcie I fazy badania; Grupa II – leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu; grupa III – leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu; grupa IV - leczenie doraźne nonakogiem alfa w trakcie III fazy badania, bd-brak danych; *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano ogólnie u 30 (60,0%) pacjentów. Najczęściej raportowanymi były: ból głowy, przypadkowe zranienia oraz dolegliwości bólowe. Ból głowy występował najczęściej w trakcie profilaktycznego leczenia nonakogiem alfa w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu, natomiast bóle stawów występowały najczęściej w trakcie leczenia doraźnego w I fazie badania. Większość TEAE charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. U 5 pacjentów odnotowano 7 ciężkich zdarzeń niepożądanych (ból nerki, kamica nerkowa, odma, przypadkowy uraz, ciężkie bóle w dolnej partii pleców, poważny ból jąder, pogorszenie artropatii), ale żadne z nich nie zostało uznane za związane z stosowanym leczeniem. Po zakończeniu badania wystąpiły 4 zdarzenia szczególnego zainteresowania (zakrzepica, rozwój inhibitora czynnika krzepnięcia IX, reakcja alergiczna, aglutynacja czerwonych krwinek), żadne z tych zdarzeń nie miało miejsca podczas trwania badania. U jednego pacjenta wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia o łagodnym nasileniu, którą uznano za działanie niepożądane związane z podaniem nonakogu alfa – działanie niepożądane ustąpiło samoistnie. Jeden pacjent przerwał udział w badaniu z powodu nasilenia artropatii lewego kolana. Nie obserwowano istotnych klinicznie nieprawidłowości pod względem biochemii krwi, badań hematologicznych, czynności życiowych i aktywności fizycznej [35].

Badanie Lambert i wsp. 2007 [39]

Tabela 77. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=34 [^]
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem-n (%)	0 (0,0%*)
Ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem-n (%)	2 (5,9%*)
Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX-n (%)	0 (0,0%*)
Działania niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem-n (%)	3 (8,8%*)

[^]wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę nonakogu alfa (oryginał lub przeformułowaną wersję); *obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Łącznie 5 199 532 j.m. reformuowanej wersji nonakogu alfa podano 34 pacjentom w 1179 wstrzyknięciach w trakcie 1161 dni ekspozycji. U żadnego pacjenta nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, reakcji alergicznych czy zakrzepów w trakcie badania. Nie stwierdzono również żadnych istotnych klinicznie zmian względem wartości początkowych w zakresie wyników testów laboratoryjnych krwi, czynności życiowych czy aktywności fizycznej. Nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. U dwóch pacjentów odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem (zapalenie tkanki łącznej i ropotwórcze zapalenie stawów). U jednego pacjenta odnotowano krwimocz, który uznano za

zdarzenie niepożądane charakterystyczne dla hemofilii. U trzech pacjentów odnotowano działanie niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem o łagodnym nasileniu (ból głowy, nudności, zawroty głowy, nieprzyjemny smak). Nie stwierdzono żadnego przypadku transmisji wirusowej związanej ze stosowaniem nonakogu alfa [39].

Badania prospektywne

Badanie Amano i wsp. 2014 (abstrakty konferencyjne) [40]-[41]

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 2,32% pacjentów – dwa przypadki bólu głowy [40], [41], i po jednym przypadku: zawrotów głowy [40], [41], padaczki [40], kaszlu [40], duszności [40], [41], nudności [40], [41], wysypki [40], pokrzywki [40], [41], swędzenia w miejscu wstrzyknięcia [40], [41], obecności przeciwciał czynnika krzepnięcia IX [40]. U żadnego pacjenta, który rozpoczął leczenie nonakogiem alfa i nie występowały u niego inhibitory czynnika krzepnięcia IX, nie obserwowano rozwoju inhibitorów czynnika krzepnięcia wynikającego z zastosowanego leczenia [40], [41].

Badanie Berntrop i wsp. 2012 [42]-[44]

Tabela 78. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); ciężkie zdarzenia/działania niepożądane i zdarzenia o szczególnym znaczeniu, populacja obejmująca dzieci i dorosłych z hemofilią B, analizowana w badaniu [42]-[44].

Punkt końcowy	Nonakog alfa		
	Ogólna populacja pacjentów N=218 Ref. [42]	Populacja pediatryczna w wieku <18 lat N=41 [^] Ref. [43],[44]	
Liczba wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych	46	bd	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – n (%)	46 (21,2%)		
Liczba nieciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem	20		
Nieciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – n (%)	10 (4,6%)		
Ciężkie działania niepożądane możliwie/prawdopodobnie/definitywnie związane z zastosowanym leczeniem ogółem – n (%)	6 (2,8%)		
Liczba ciężkich działań niepożądanych możliwie/prawdopodobnie/definitywnie związane z zastosowanym leczeniem	15		
Ciężkie działania niepożądane możliwie/prawdopodobnie/definitywnie związane z zastosowanym leczeniem – n (%)	Nadwrażliwość/ reakcje alergiczne#		3 (1,4%)
	Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX#		2 (0,9%)
	Brak skuteczność leków#		2 (0,9%)
	Zakrzepica#		1 (0,5%)

Punkt końcowy		Nonakog alfa		
		Ogólna populacja pacjentów N=218 Ref. [42]		Populacja pediatryczna w wieku <18 lat N=41 [^] Ref. [43],[44]
	Pokrzywka	1 (0,5%)		
	Ból brzucha	1 (0,5%)		
	Złe samopoczucie	1 (0,5%)		
	Odczucie pieczenia	1 (0,5%)		
	Zawroty głowy	1 (0,5%)		
	Duszności	1 (0,5%)		
	Uderzenia gorąca	1 (0,5%)		
Liczba zdarzeń o szczególnym znaczeniu		16		7
Zdarzenia o szczególnym znaczeniu – n (%)		16 (7,3%)		6 (14,6%*)
Punkt końcowy		Ciężkie N=218	Nieciężkie N=218	N=41
Zdarzenia o szczególnym znaczeniu – n (%)	Efekt terapeutyczny mniejszy niż oczekiwano	2 (0,9%)	3 (1,4%)	3 (7,3%*)
	Rozwój inhibitorów czynnika krzepnięcia IX	2 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)*
	Zakrzepica	1 (0,5%)	0 (0,0%)	bd
	Aglutynacja czerwonych krwinek	0 (0,0%)	0 (0,0%)	bd
	Reakcje alergiczne	3 (1,4%)	5 (2,3%)	3 (7,3%*)

#po 2007 roku, zdarzenia o szczególnym znaczeniu były również zgłaszane jako ciężkie zdarzenia niepożądane; u jednego pacjenta mogło występować więcej niż jedno zdarzenie niepożądane; [^]41 pacjentów ukończyło badanie, łącznie zakwalifikowanych zostało 66 pacjentów pediatrycznych (30,3% ogólnej populacji pacjentów); *obliczono przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych, bd-brak danych.

Łącznie u 16 (7,3%) pacjentów wystąpiły zdarzenia o szczególnym znaczeniu (wszystkie u pacjentów otrzymujących oryginalną wersję nonakogu alfa), z czego 7 pacjentów stosowało terapię doraźną, a 9 leczenie profilaktyczne (5 z nich otrzymywało leczenie okołoperacyjne). Z 16 odnotowanych zdarzeń/działań o szczególnym znaczeniu, 8 określono jako ciężkie i uznano za możliwe, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem nonakogiem alfa. Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane odnotowano u 46 (21,1%) pacjentów, z czego 15 ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych (odnotowanych u 6 pacjentów) uznano za możliwe, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem nonakogiem alfa. Czterech pacjentów zmarło w trakcie rejestracji do udziału w badaniu z powodu: powikłań po przeszczepie wątroby, przedawkowania leku (innego niż nonakog alfa), raka jelita grubego, odskrzelowego zapalenia płuc/ niewydolności serca/ marskości wątroby. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z zastosowaniem nonakogu alfa. U 10 pacjentów (4,6%) odnotowano 20 nieciężkich, związanych z zastosowanym leczeniem działań niepożądanych. Zdarzeniami niepożądanymi występującymi u więcej niż jednego pacjenta były: niespecyficzna reakcja nadwrażliwości (1,8% pacjentów), parestezje (1,4%), zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia (0,9%). U dwóch pacjentów obserwowano rozwój inhibitorów czynnika krzepnięcia IX. Łącznie 8 pacjentów doświadczyło reakcji alergicznych, z czego 6 cierpiało na ciężką postać hemofilii B [42]. U dzieci w

wieku <18 lat odnotowano wystąpienie 7 zdarzeń o szczególnym znaczeniu u 6 (9%) pacjentów. Dwóch pacjentów (3,0%) wycofano z udziału w badaniu z powodu wstąpienia zdarzenia o szczególnym znaczeniu i/lub ciężkiego zdarzenia niepożądanego (u obydwóch wystąpiły reakcje alergiczne, a u jednego dodatkowo odnotowano powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX) [43], [44].

Badanie Laws i wsp. 2011 (abstrakt konferencyjny) [45]–[46]

W ogólnej populacji pacjentów nie odnotowano przypadków powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX i reakcji alergicznych w trakcie trwania badania do chwili prezentacji wyników [46].

Dodatkowo Autorzy badania przedstawili dane dotyczące populacji dzieci w wieku <6 lat (N=8, z czego 4 pacjentów nie było wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX). U żadnego z pacjentów w wieku <6 lat nie odnotowano wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Jedynie u 3 (37,5%) dzieci wystąpiły 4 zdarzenia niepożądane: 3 mniejsze epizody krwawienia i jedna planowana operacja stulejki. Bezpieczeństwo nonakogu alfa przeważnie zostało przez lekarza ocenione jako bardzo dobre [45].

Badanie Yang i wsp. 2012 [48]-[49]

Tabela 79. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, populacja obejmująca dzieci i dorosłych z hemofilią B, analizowana w badaniu [48]-[49].

Punkt końcowy	Ref.	Nonakog alfa N=35
Zdarzenia niepożądane ogółem –n(%)	[48]	13 (37,1%*)
Ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem –n(%)	[48], [49]	2 (5,7%)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem –n(%)	[48]	0 (0,0%)

*obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Częstość powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX wyniosła 2,86% (1/35). Nie stwierdzono powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX związanych z zastosowanym leczeniem. Odnotowano występowanie 21 zdarzeń niepożądanych u 13 pacjentów, żadne z nich nie zostało określone jako związane z zastosowanym leczeniem. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Odnotowano po dwa przypadki: anemii, zapalenia, zranienia i urazu stawu oraz po jednym przypadku bólu brzucha, zmęczenia, obrzęku obwodowego, upadku, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowego hematokrytu, nieprawidłowego poziomu hemoglobiny, nieprawidłowego poziomu czerwonych krwinek, zawrotów głowy, krwotoku. U dwóch pacjentów odnotowano dwa poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*) – zapalenie błony maziowej i krwawienie

śródczaszkowe, ocenione przez lekarzy jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Również u dwóch pacjentów odnotowano dwa ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem (krwawienie śródczaszkowe, obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX na etapie scriningu). Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono u 3 pacjentów (niedokrwistość, neutropenia i limfopenia, nieprawidłowy poziom aminotransferaz) i także uznane zostały za niezwiązane z zastosowanym leczeniem (zmiany hematologiczne) lub mało prawdopodobne, aby były związane z zastosowanym leczeniem (poziom aminotransferaz) [48].

Badanie Roth i wsp. 2001 [52]

Tabela 80. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].

Punkt końcowy	Nonakog alfa N=56
Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX –n(%)	1 (1,8%*)
Transmisja wirusów zapalenia wątroby typu A,B i C oraz nabytego niedoboru odporności –n (%)	0 (0,0%*)
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – n (%)	0 (0,0%*)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – n (%)	9 (16,1%*)

*obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W trakcie badania u żadnego pacjenta nie odnotowano przypadku transmisji wirusowej czy też zwiększonej generacji trombiny. U jednego pacjenta odnotowano obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX o niskim mianie. Dziewięciu pacjentów doświadczyło łącznie 55 zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, z czego u 4 pacjentów obserwowano objawy niewielkich reakcji alergicznych na nonakog alfa. U 3 z tych pacjentów objawy wystąpiły raz lub dwa razy i już nie nawracały pomimo kontynuacji leczenia nonakogiem alfa. Pozostałe obserwowane zdarzenia niepożądane były porównywalne ze zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi podczas leczenia osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX [52].

Badanie Kavakli i wsp. 2016 [54]–[56]

Tabela 81. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]–[56].

Punkt końcowy	Okres leczenia doraźnego N=25	Okres leczenia profilaktycznego N=25	Razem ^ N=25
Co najmniej jedno zdarzenie	16 (64,0%)	24 (96,0%)	24 (96,0%)

niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>teratment emergent adverse event</i> ; TEAE) – n (%)				
Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>teratment emergent adverse event</i> ; TEAE), które przez badaczy zostały uznane za związane z nonakogiem alfa – n (%)		bd	bd	3 (12,0%*)
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>teratment emergent adverse event</i> ; TEAE) u $\geq 10\%$ pacjentów – n (%)	Bóle stawów	5 (20,0%)	5 (20,0%)	6 (24,0%)
	Bóle pleców	1 (4,0%)	3 (12,0%)	3 (12,0%)
	Pominięcie dawki leku	0 (0,0%)	4 (16,0%)	4 (16,0%)
	Ból głowy	8 (32,0%)	4 (16,0%)	9 (36,0%)
	Nieodpowiedni schemat podania leku	0 (0,0%)	6 (24,0%)	6 (24,0%)
	Obrzęk stawów	3 (12,0%)	2 (8,0%)	5 (20,0%)
	Miejscowy obrzęk	1 (4,0%)	3 (12,0%)	3 (12,0%)
	Błąd podawania leku	0 (0,0%)	3 (12,0%)	3 (12,0%)
	Zapalenie nosogardzieli	3 (12,0%)	1 (4,0%)	3 (12,0%)
	Zapalenie gardła	2 (8,0%)	3 (12,0%)	5 (20,0%)
	Gorączka	4 (16,0%)	4 (16,0%)	5 (20,0%)
	Ból zęba	3 (12,0%)	5 (20,0%)	6 (24,0%)
	Zbyt mała dawka leku	0 (0,0%)	3 (12,0%)	3 (12,0%)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (16,0%)	5 (20,0%)	6 (24,0%)
	Zastosowanie złej dawki leku	0 (0,0%)	3 (12,0%)	3 (12,0%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane –n (%)		bd	bd	5 (20,0%)

[^]pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w więcej niż jednym schemacie leczenia, byli liczeni zarówno w grupie stosującej leczenie doraźne jak i profilaktycznie i tylko raz w grupie przedstawiającej łącznie wszystkie zdarzenia niepożądane z obu grup; *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; bd-brak danych.

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia - TEAE charakteryzowała się łagodnym nasileniem, u 13 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu, a jeden pacjent doświadczył poważnego spadku ciśnienia krwi w trakcie leczenia doraźnego. U trzech pacjentów odnotowano łącznie 10 działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia - TEAE, które przez badaczy zostały uznane za związane z nonakogiem alfa – u jednego pacjenta obserwowano złe samopoczucie (1 działanie), podrażnienie gardła (4 działania) w trakcie leczenia doraźnego (działania niepożądane ustąpiły bez dodatkowego leczenia), u drugiego pacjenta wystąpiła cukrzyca, hiperlipidemia i zapalenie przyzębia (dwa działania) w trakcie leczenia profilaktycznego (działania niepożądane o łagodnym nasileniu, ale zastosowano dodatkowe leczenie towarzyszące), u trzeciego pacjenta wystąpiło poważne, ciężkie działanie niepożądane (spadek ciśnienia krwi), które wymagało dodatkowego leczenia. U 5 pacjentów (20%) odnotowano łącznie 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych: spadek ciśnienia krwi (podczas leczenia doraźnego), ból, ospa wietrzna, tęczak i kamica nerkowa (te dwa zdarzenia niepożądane wystąpiły u tego samego pacjenta). Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych ani pod względem czynności życiowych. Nie stwierdzono występowania żadnych zdarzeń zakrzepowych ani rozwoju inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [54]–[56].

Badanie Korth-Bradley i wsp. 2016 [57]

Tabela 82. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [57].

Punkt końcowy		Nonakog alfa N=23
Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>teratment emergent adverse event; TEAE</i>) – n (%)		17 (74%)
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>teratment emergent adverse event; TEAE</i>) $\geq 10\%$ pacjentów – n (%)	Ból głowy	6 (26%)
	Ból brzucha	5 (22%)
	Nieżyt nosa	4 (17%)
	Gorączka	3 (13%)
	Infekcja	3 (13%)
	Ból	3 (13%)
	Nudności	3 (13%)
Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>teratment emergent adverse event; TEAE</i>), co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem – n (%)		4 (17%)
Poszczególne działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>teratment emergent adverse event; TEAE</i>), co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem – n (%)	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	2 (9%)
	Wzrost stężenia D-dimeru*	2 (9%)
	Działania niepożądane związane z cewnikiem dożylnym*	1 (4%)
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	1 (4%)
	Zawroty głowy	1 (4%)

*działania niepożądane miały miejsce w trakcie okresu okołoperacyjnego.

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia - TEAE odnotowano u 17 pacjentów, z czego najczęściej obserwowanymi były ból głowy i ból brzucha. Większość tych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Odnotowano dwa ciężkie TEAE (zapalenie płuc i choroba stawów), uznane za niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano żadnego zgonu lub rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano również u żadnego pacjenta rozwoju inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub braku efektu leczenia. Jeden pacjent doświadczył dwóch przypadków reakcji alergicznych, a 4 pacjentów raportowało 9 przypadków aglutynacji czerwonych krwinek. Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych, czy podczas oceny czynności życiowych i aktywności fizycznej [57].

5.5. ZESTAWIENIE DANYCH DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORA NA PODSTAWIE PRZEPROWADZONEJ OCENY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EFTRENONAKOGU ALFA I NONAKOGU ALFA W POPULACJI PACJENTÓW W WIEKU DO 14 LAT Z HEMOFILIĄ B

W ramach niniejszej analizy klinicznej podjęto decyzję o przedstawieniu zestawienia danych z poszczególnych badań, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego

lub pośredniego eftrenonakogu alfa względem komparatora – nonakogu alfa. Zestawienie danych w formie tabelarycznej opracowano dla badań dotyczących populacji pediatrycznej (do 14 roku życia). Pozostałe badania, które dotyczyły efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa w populacji mieszanej (dzieci i dorośli) pacjentów z hemofilią B zostały przedstawione w zasadniczej części analizy. Ze względu na brak zgodności analizowanej w tych badaniach populacji z populacją wnioskowaną nie zostały uwzględnione w zestawieniu (niewielki odsetek dzieci poniżej 18. roku życia w badaniach dotyczącej populacji mieszanej pacjentów).

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych dla interwencji wnioskowanej oraz komparatora w zakresie wspólnych punktów końcowych dla populacji pediatrycznej pacjentów.

Tabela 83. Charakterystyka wspólnych punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa) oraz komparatora (nonakog alfa) uwzględnionych w opracowanym zestawieniu danych, populacja pacjentów w wieku do 14. roku życia z hemofilią B.

Badanie/Punkt końcowy			
Skuteczność kliniczna			
Badanie B-LONG KIDS [1]–[6]	Badanie Monahan i wsp. 2011 [53]		
Roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate</i> ; ABR) = (liczba krwawień/liczba dni w trakcie okresu skuteczności)*365,25; okres skuteczności rozpoczynał się pierwszą profilaktyczną dawką leku, a kończył ostatnią dawką.	Roczny wskaźnik krwawień (oszacowany na podstawie miesięcznego wskaźnika krwawień) – brak dokładnej definicji punktu końcowego w publikacji referencyjnej.		
Badanie B-LONG KIDS [1]–[6]	Badanie Shapiro i wsp. 2005 [51]	Badanie Monahan i wsp. 2011 [53]	
Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana przez pacjenta po wstrzyknięciu eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali: doskonała; dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi.	Odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa podczas leczenia doraźnego oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi), oceniana w okresie około 24 godzin od wystąpienia krwawienia lub bezpośrednio przed podaniem dodatkowej dawki leku.	Odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa podczas leczenia doraźnego oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi), oceniana w okresie około 24 godzin od wystąpienia krwawienia lub bezpośrednio przed podaniem dodatkowej dawki leku.	
Badanie B-LONG KIDS [1]–[6]	Wu i wsp. 2013 [47] (abstrakt konferencyjny)	Badanie Shapiro i wsp. 2005 [51]	Badanie Monahan i wsp. 2011 [53]
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (oznaczany przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi $\geq 0,6$ jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2–4 tygodni).	Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX – brak dokładnej definicji punktu końcowego w publikacji referencyjnej.	Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX oznaczana za pomocą testu Bethesda.	Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX oznaczana co 3 miesiące – brak dokładnej definicji punktu końcowego w publikacji referencyjnej.

Tabela 84. Zestawienie danych dotyczących skuteczności klinicznej dla interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa) oraz komparatora (nonakog alfa) w zakresie wspólnych punktów końcowych, populacja pacjentów w wieku do 14. roku życia z hemofilią B.

Punkt końcowy	Ref	Populacja	Okres leczenia i obserwacji	eftrenonakog alfa		nonakog alfa
				Wiek <6 lat	Wiek 6-12 lat	
Roczny wskaźnik krwawień (ABR) – ogółem mediana [IQR]	[5], [6] vs. [53]	Dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B (poziom endogennego czynnika krzepnięcia IX ≤ 2 j. m./dL), wcześniej leczone czynnikami IX vs. Dzieci w wieku <6 lat chore na ciężką postać hemofilii B (aktywność FIX <1%), u których nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, wcześniej leczone innymi czynnikami krzepnięcia IX (z wyjątkiem 1 pacjenta).	50 ED – 50 tygodni ± 7 dni. vs. 6-12 miesięcy, mediana czasu udziału w badaniu: 31,3 tygodnie [zakres: 7,9-65,3 tygodnie].	1,09 [0,0; 2,9] N=15	2,13 [0,0; 4,17] N=15	3,7 (średnia) N=22

5.5. Zestawienie danych dla interwencji wnioskowanej i komparatora na podstawie przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 14 lat z hemofilią B



<p>Doskonała lub dobra odpowiedź na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia –n (%)^</p>	<p>[5], [6] vs.</p>	[53]	<p>Dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B (poziom endogennego czynnika krzepnięcia IX ≤2 j. m./dL), wcześniej leczone czynnikami IX vs.</p>	<p>Dzieci w wieku <6 lat chore na ciężką postać hemofilii B (aktywność FIX <1%), u których nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, wcześniej leczone innymi czynnikami krzepnięcia IX (z wyjątkiem 1 pacjenta).</p>	<p>50 ED – 50 tygodni ± 7 dni. vs.</p>	<p>6-12 miesięcy, mediana czasu udziału w badaniu: 31,3 tygodnie [zakres: 7,9-65,3 tygodnie].</p>	<p>Wiek <6 lat</p>	<p>Wiek 6-12 lat</p>	<p>39 (89%) N=44</p>	
		[51]		<p>Pacjenci z ciężką (FIX <1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (FIX 1-3 j.m./dL) hemofilią B wcześniej nie leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, w wieku 0-14 lat.</p>		<p>minimum 2 lata maksymalnie 5 lat lub 100 dni ekspozycji w zależności od tego co nastąpiło wcześniej.</p>			<p>17* (89,5%) N=19</p>	<p>30* (88,2%) N=34</p>
<p>Umiarkowana odpowiedź na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia –n (%)^</p>	<p>[5], [6] vs</p>	[53]	<p>Dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B (poziom endogennego czynnika krzepnięcia IX ≤2 j. m./dL), wcześniej leczone czynnikami IX vs.</p>	<p>Dzieci w wieku <6 lat chore na ciężką postać hemofilii B (aktywność FIX <1%), u których nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, wcześniej leczone innymi czynnikami krzepnięcia IX (z wyjątkiem 1 pacjenta).</p>	<p>50 ED – 50 tygodni ± 7 dni. vs</p>	<p>6-12 miesięcy, mediana czasu udziału w badaniu: 31,3 tygodnie [zakres: 7,9-65,3 tygodnie].</p>	<p>Wiek <6 lat</p>	<p>Wiek 6-12 lat</p>	<p>5 (11%) N=44</p>	
		[51]		<p>pacjenci z ciężką (FIX <1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (FIX 1-3 j.m./dL) hemofilią B wcześniej nie leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, w wieku 0-14 lat.</p>		<p>minimum 2 lata maksymalnie 5 lat lub 100 dni ekspozycji w zależności od tego co nastąpiło wcześniej</p>			<p>1* (5,3%) N=19</p>	<p>4* (11,8%) N=34</p>

Brak odpowiedzi na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia -n (%)^	[5], [6] vs	[53]	Dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B (poziom endogennego czynnika krzepnięcia IX ≤2 j. m./dL), wcześniej leczone czynnikami IX vs.	Dzieci w wieku <6 lat chore na ciężką postacią hemofilii B (aktywność FIX <1%), u których nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX wcześniej leczone innymi czynnikami krzepnięcia IX (z wyjątkiem 1 pacjenta).	50 ED – 50 tygodni ± 7 dni. vs	6-12 miesięcy, mediana czasu udziału w badaniu: 31,3 tygodnie [zakres: 7,9-65,3 tygodnie].	Wiek <6 lat	Wiek 6-12 lat	0 (0,0%) N=44	
		[51]	vs.	pacjenci z ciężką (FIX <1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (FIX 1-3 j.m./dL) hemofilią B wcześniej nie leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, w wieku 0-14 lat.	minimum 2 lata maksymalnie 5 lat lub 100 dni ekspozycji w zależności od tego co nastąpiło wcześniej.	1* (5,3%) N=19	0* (0,0%) N=34	Leczenie doraźne	Rutynowa profilaktyka	
Rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX; n (%)	[5], [6] vs.	[47]	Dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B (poziom endogennego czynnika krzepnięcia IX ≤2 j. m./dL), wcześniej leczone czynnikami IX vs.	Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B stosujące leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX) w niskiej dawce (1 pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX).	50 ED – 50 tygodni ± 7 dni vs.	średnia 25 tygodni [zakres: 17-27 tygodni].	Odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora w okresie obserwacji ≥50 ED		1 (9,1%) N=11	
		[53]		Dzieci w wieku <6 lat chore na ciężką postacią hemofilii B (aktywność FIX <1%), u których nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, wcześniej leczone innymi czynnikami krzepnięcia IX (z wyjątkiem 1 pacjenta).		6-12 miesięcy, mediana czasu udziału w badaniu: 31,3 tygodnie [zakres: 7,9-65,3 tygodnie].	Wiek <6 lat	Wiek 6-12 lat	1 (4,0%) N=25	
		[51]		pacjenci z ciężką (FIX <1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (FIX 1-3 j.m./dL)		minimum 2 lata maksymalnie	0 (0,0%) N=10	0 (0,0%) N=13	2 (3%)	

5.5. Zestawienie danych dla interwencji wnioskowanej i komparatora na podstawie przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa w populacji pacjentów w wieku do 14 lat z hemofilią B

				hemofilią B wcześniej nie leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, w wieku 0-14 lat.		e 5 lat lub 100 dni ekspozycji w zależności od tego co nastąpiło wcześniej.			N=63
--	--	--	--	---	--	---	--	--	------

^względem liczby krwawień/wstrzyknięć leku w celu leczenia krwawienia; *obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych pomiędzy analizowanymi badaniami, przeprowadzenie zestawienia dawnych w zakresie profilu bezpieczeństwa było niemożliwe.

Na podstawie przedstawionego zestawienia danych można stwierdzić, że:

- podczas stosowania terapii eftrenonakogiem alfa wskaźnik ABR był niższy (mediana 1,09 w przypadku dzieci w wieku <6 lat i 2,13 w przypadku dzieci w wieku 6-12 lat) [5], [6] niż podczas leczenia nonakogiem alfa [53] (średni ABR 3,7), w analizowanych okresach obserwacji,
- doskonałą lub dobrą odpowiedź na leczenie w przypadku wystąpienia krwawienia obserwowano w przypadku porównywalnego odsetka krwawień (około 90%) podczas leczenia eftrenonakogiem alfa jak i nonakogiem alfa [5], [6], [51] [53],
- u żadnego z pacjentów stosujących leczenie eftrenonakogiem alfa nie odnotowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [5], [6], podczas gdy w czasie terapii nonakogiem alfa u niektórych pacjentów obserwowano występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [47], [51], [53].

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 21 badań klinicznych (opisanych w 22 referencjach) o niższej wiarygodności:

- 5 analiz przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania B-LONG dotyczącego stosowania eftrenonakogu alfa (rFIXFc): [58], [59], [60], [61], [62];
- 2 analizy farmakokinetyczne porównujące eftrenonakog alfa (rFIXFc) vs nonakog alfa (rFIX): [63], [64];
- 3 badania retrospektywne: 2 badania opisowe dotyczące eftrenonakogu alfa (rFIXFc) [65], [66] i 1 badanie z grupą kontrolną dotyczące nonakogu alfa (rFIX): [77];
- 1 porównawcze badanie terenowe dotyczące oceny przydatności dostępnych jednostopniowych testów krzepliwości oraz narzędzi wykorzystywanych do ceny aktywności rFIXFc w próbkach krwi [67],
- 2 badania prospektywne eksperymentalne – [68] (dotyczące profilu farmakokinetycznego nonakogu alfa) i [70] (badanie omówione w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności ponieważ w badaniu brali udział pacjenci niezależnie od nasilenia choroby, a samo badanie dotyczyło jedynie leczenia okołoperacyjnego a nie profilaktyki krwawień)
- 3 badania prospektywne opisowe opisane w 4 referencjach dotyczące nonakogu alfa (rFIX): [69], [71]–[72], [73] (badanie oceniające bezpieczeństwo nonakogu alfa (produkt leczniczy Benefix®) po wprowadzeniu leku do obrotu);
- 3 analizy post-hoc badań dotyczących nonakogu alfa (rFIX): [74], [75], [76];
- 2 opisy przypadku dotyczące nonakogu alfa (rFIX): [78], [79], stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [58], [59], [60], [62], [63], [64], [65] wskazują na dobrą skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym (eftrenonakog alfa) podawanego dożylnie u pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu B, jak również możliwą przewagę pod względem efektywności klinicznej

eftrenonakogu alfa nad innymi czynnikami krzepnięcia krwi stosowanymi w leczeniu pacjentów z hemofilią B.

Wyniki uzyskane w zidentyfikowanych analizach farmakokinetycznych bezpośrednio porównujących analizowaną intrerwencję z aktywnym komparatorem [63], [64] sugerują, że: eftrenonakog alfa charakteryzuje się korzystniejszym profilem farmakokinetycznym (3-krotnie dłuższy okres półtrwania, większe pole powierzchni pod krzywą – AUC, dłuższy średni czas pozostawania leku w organizmie – MRT, poprawa średniego przyrostowego stopnia poprawy – IR oraz 2,5-krotna redukcja klirensu) niż nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) [63]. Analiza wykazała, że **stosowanie leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa może pozwolić na ograniczenie częstości wstrzyknięć leku w porównaniu do leczenia konwencjonalnym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (nonakog alfa), co ma szczególne znaczenie zwłaszcza w terapii małych dzieci [63]. Ponadto, stwierdzono długotrwałą poprawę w zakresie formowania skrzepu przy zachowaniu niskiego klirensu po zastosowaniu rFIXFc (eftrenonakog alfa) w porównaniu do rFIX (BeneFIX®) [64].**

Natomiast wyniki zidentyfikowanych analiz *post-hoc* badania B-LONG [58], [59], [60], [62], potwierdzają, że eftrenonakog alfa charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i jest skuteczny w zapobieganiu krwawień u pacjentów z hemofilią B [58], [59], [60], a w porównaniu do rFIX wykazuje trzykrotnie dłuższy okres półtrwania [58]. Co istotne, **stosowanie leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa pozwala na znaczne zmniejszenie częstości wstrzyknięć leku jak i jego zużycia, a równocześnie wiąże się z większym prawdopodobieństwem utrzymania aktywności czynnika krzepnięcia IX powyżej 1 j.m./dL i mniejszej częstości krwawień w porównaniu do leczenia profilaktycznego konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia IX [59].** Jednak w trakcie leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa należy pamiętać o konieczności utrzymywania aktywności czynnika krzepnięcia IX na minimalnym poziomie co najmniej 1% [62].

Wyniki retrospektywnego badania [65] oceniającego zmianę dotychczasowego leczenia konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia na leczenie czynnikami krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania u pacjentów z hemofilią (zarówno A i B) wykazały, że około połowa pacjentów po zmianie stosowanego leczenia nie wróciła już do leczenia konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia [65].

Na podstawie zidentyfikowanych badań dotyczących komparatora (rFIX; nonakog alfa) można wnioskować, że rekombinowany czynnik krzepnięcia rFIX (produkt leczniczy BeneFIX®) ma potwierdzoną skuteczność kliniczną i charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa [69], [70], [71]–[72], [73], [74], [75], [78], [79]. Wykazano również, że pod względem obserwowanej częstości krwawień lepsze rezultaty uzyskują pacjenci stosujący profilaktyczne leczenie nonakogiem alfa niż doraźną terapię krwawień [69].

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa – rFIXFc w leczeniu pacjentów z ciężką hemofilią typu B. Terapia profilaktyczna rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia krwi IX, zapewniająca najlepszą skuteczność w zapobieganiu występowania krwawień u pacjentów z hemofilią B, najczęściej stosowana jest w schemacie dożylnych wstrzyknięć co 3-4 dni. **Interwencja wnioskowana – eftrenonakog alfa (rFIXFc), cechująca się przedłużonym okresem półtrwania wynikającym z zastosowania dodatkowej cząsteczki białka fuzyjnego, stosowana w ramach leczenia profilaktycznego umożliwia zmniejszenie zużycia (o około 30-50%) oraz częstości wstrzyknięć leku (raz w tygodniu lub nawet raz na 10 dni), co jest szczególnie wskazane w terapii małych dzieci chorych na hemofilią B.**

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC – EFTRENOKOG ALFA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, eftrenonakog alfa) [84]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu). W niektórych przypadkach reakcje te przekształciły się w ciężkie reakcje anafilaktyczne i wystąpiły w bliskim związku czasowym z wytworzeniem inhibitorów czynnika IX. Zgłaszano zespół nerczycowy po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B z inhibitorami czynnika IX oraz reakcją alergiczną w wywiadzie. U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko czynnikowi IX. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Istnieje potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX, przy czym większe ryzyko stwarzają preparaty o niskiej czystości. Stosowanie produktów czynnika IX o niskiej czystości wiązało się z przypadkami zawału mięśnia sercowego, zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Stosowanie produktów czynnika IX o wysokiej czystości rzadko wiązało się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych podaną w poniższej tabeli obserwowano u łącznie 153 pacjentów z ciężką postacią hemofilii B w badaniach klinicznych fazy III i w badaniu uzupełniającym. Całkowita liczba dni ekspozycji wynosiła 17 080 z medianą 100 (zakres 1-351) dni ekspozycji na pacjenta. Przedstawiona poniżej tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów). Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [84].

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, zdarzenia/działania niepożądane są wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 85. Zdarzenia/działania niepożądane zgłaszane dla produktu ALPROLIX® w badaniach klinicznych [84].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia/działania niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Parestezje jamy ustnej	Często
	Nieświeży oddech	Niezbyt często
	Uropatia zaporowa	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwimocz	Niezbyt często
	Kolka nerkowa	Niezbyt często
	Zmęczenie	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie zdarzeń/działań niepożądanych u dzieci będzie podobne jak u dorosłych.

Przedawkowanie

Nie scharakteryzowano skutków podania większych dawek produktu Alprolix® niż zalecane.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX i (lub) domena Fc) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego podczas stosowania produktu ALPROLIX®. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Po wielokrotnym leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX należy obserwować pacjentów pod kątem rozwoju przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) przy użyciu odpowiednich testów biologicznych. W literaturze istnieją doniesienia wskazujące na związek między występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Dlatego pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy poddać ocenie pod

kątem obecności inhibitora. Należy zauważyć, że u pacjentów z inhibitorami czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych na produkty zawierające czynnik IX, początkowe podawanie czynnika IX powinno, według decyzji lekarza prowadzącego, odbywać się pod nadzorem medycznym umożliwiającym odpowiednie leczenie w razie wystąpienia reakcji alergicznych.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w wyniku stosowania produktów zawierających czynnik IX, należy rozpocząć obserwację kliniczną pod kątem wczesnych objawów koagulopatii zakrzepowej i konsumpcyjnej, przeprowadzając odpowiednie badania biologiczne podczas stosowania tego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, u pacjentów po operacji, u noworodków lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W takich sytuacjach należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia produktem ALPROLIX® w stosunku do ryzyka wystąpienia tych powikłań.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

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

Dzieci i młodzież

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

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 0,3 mmol (lub 6,4 mg) sodu na fiolkę. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu ALPROLIX® z innymi produktami leczniczymi. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ALPROLIX® na reprodukcję u zwierząt. Przeprowadzono badanie przenikania przez łożysko u myszy. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest danych dotyczących stosowania czynnika IX w czasie ciąży i karmienia piersią. Dlatego czynnik IX należy podawać kobietom w ciąży i karmiącym piersią tylko w przypadku wyraźnych wskazań.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność. Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ALPROLIX® na płodność u zwierząt.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt ALPROLIX® nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

EPAR Alprolix® [85]

Na stronach EMA odnaleziono również Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Alprolix®. W zakresie bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa eksperci zwracają uwagę, że rzadko podczas stosowania leku Alprolix® obserwuje się reakcje nadwrażliwości (alergiczne), które obejmują: obrzęk, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, swędzącą wysypkę, bóle głowy, pokrzywkę, niskie ciśnienie tętnicze, ospałość, nudności i wymioty, niepokój ruchowy, szybkie bicie serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej i świszczący oddech. Jednak w niektórych przypadkach reakcje te mogą być ciężkie. U niektórych pacjentów przyjmujących leki zawierające czynnik IX mogą się pojawić inhibitory (przeciwciała) przeciwko czynnikowi IX, sprawiające, że lek przestanie działać i nastąpi utrata kontroli krwawień. Leki zawierające czynnik IX mogą również potencjalnie powodować problemy będące wynikiem powstawania skrzepów krwi w naczyniach krwionośnych [85].

Raporty Health Canada [86]

Na stronach *Health Canada* odnaleziono decyzję zawierającą podsumowanie dotyczące wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Alprolix®. W ramach oceny bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa uwzględniono dwa badania (jedno przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych ≥ 18 lat, a drugie w populacji dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorosłych – badanie B-LONG [7]–[26]. W badaniu dotyczącym tylko dorosłych odnotowano 16 zdarzeń/działań niepożądanych u 7/14 pacjentów, które obserwowano po podaniu pojedynczej dawki eftrenonakogu alfa. Zaburzenia smaku oraz bóle głowy zgłoszone przez jednego pacjenta uznano za co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano żadnego przypadku powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [86].

W badaniu dotyczącym zarówno dzieci jak i dorosłych wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia z ciężką hemofilią B, u 94 pacjentów (76,4%) odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia/działania niepożądanego (ogólnie odnotowano u wszystkich pacjentów łącznie 3 230 zdarzeń/działań niepożądanych). U 8,4% wystąpiły działania niepożądane ocenione przez badacza jako co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem: drętwienie ust, ból głowy, kołatanie serca, nieprzyjemny zapach z ust, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia, zawroty głowy, zaburzenia smaku, uropatia zaporowa (krwiomocz), niedociśnienie. U żadnego z pacjentów

otrzymujących eftrenonakog alfa przez co najmniej 50 dni ekspozycji nie obserwowano rozwoju inhibitorów czynnika krzepnięcia IX. W trakcie badania nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, reakcji alergicznych czy anafilaksji. U jednej osoby wystąpiło drętwienie ust i zawroty głowy, które mogą stanowić nieciężkie reakcje alergiczne [86].

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu eftrenonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, produkt leczniczy Alprolix®).

7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA REKOMBINOWANEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA IX Z BIAŁKIEM FUZYJNYM FC (EFTRENONAKOG ALFA)

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix® [84], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [85] oraz raport *Health Canada* [86] wskazują na dobry profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi podczas stosowania eftrenonakogu alfa są: bóle głowy, drętwienie w okolicach ust oraz uropatia zaporowa [84], [85], [86]. Podczas stosowania eftrenonakogu alfa występowanie reakcji alergicznych obserwowane jest stosunkowo rzadko, a w badaniach klinicznych nie wykazano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [84], [85], [86].

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 opracowań (badań) wtórnych (opisanych w 10 referencjach) dotyczących m.in. zastosowania eftrenonakogu alfa (rFIXFc) w leczeniu chorych z hemofilią B. Odnaleziono:

- 5 przeglądów systematycznych: [92], [93], [94], [95], [96];
- 3 przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim (opisane w 4 referencjach): [87], [88]-[89], [90];

- 1 przegląd systematyczny z zastosowaniem modelowania: [91].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [92], [93], [94], [95], [96], [87], [88]-[89], [90], [91], które dotyczyły zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa; rFIXFc) w leczeniu pacjentów z hemofilią B.

W przeglądzie systematycznym Iorio i wsp. 2015 [87] oceniano skuteczność przy zastosowaniu porównania pośredniego rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc; eftrenonakog alfa) i konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia IX (rFIX; nonakog alfa i nonakog gamma) w populacji pacjentów z hemofilią B. Wyniki wykazały, że **w trakcie leczenia profilaktycznego średni roczny wskaźnik krwawień był porównywalny lub niższy u pacjentów leczonych eftrenonakogiem alfa względem pacjentów przyjmujących rFIX (3,1 vs 4,0)**. Odnotowano również **mniejsze zużycie leku podczas terapii rFIXFc w porównaniu do leczenia rFIX (średni wzrost mediany tygodniowego zużycia rFIX wynosił 108%)**. **Podczas leczenia rFIXFc do opanowania jednego krwawienia konieczna była mniejsza liczba wstrzyknień leku niż w przypadku leczenia rFIX (1,1 vs 1,5)** [87].

Również w pozostałych dwóch zidentyfikowanych przeglądach systematycznych przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności eftrenonakogu alfa (rFIXFc) i konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia IX (rFIX; nonakog alfa i nonakog gamma) w leczeniu pacjentów z hemofilią B [88]-[89], [90]. Wykazano między innymi, że leczenie eftrenonakogiem alfa wiązało się z mniejszą częstością wstrzyknień leku przy równoczesnej tendencji do mniejszej częstości krwawień (ABR wynosił średnio w przypadku rFIXFc 3,07, a łącznie dla rFIX wartość wskaźnika ABR oszacowano na 3,84 w oparciu o dostępne badania kliniczne - $I^2=57,5\%$; Δ ABR= 0,77; $p= 0,23$) [88]-[89]. Obserwowano również istotnie statystycznie mniejsze średnie tygodniowe zużycie leku w przypadku eftrenonakogu alfa (46,3 j.m./kg) w porównaniu do rFIX oszacowane w oparciu o wyniki 3 badań (MD=42,8–74,5 j.m./kg; [48-62%], $p<0,001$) [90]. Dodatkowo przeprowadzona symulacja wykazała istotną statystycznie poprawę pod względem średniej wartości rocznego wskaźnika krwawień, która może wynikać z lepszego przestrzegania zaleceń lekarza przez pacjentów leczonych eftrenonakogiem alfa [88]-[89].

Natomiast w opracowaniu [91] przeprowadzone modelowanie wpływu potencjalnych różnic pomiędzy rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania (rFIXFc i rFVIIIc), a konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII i IX w zakresie przestrzegania zaleceń stosowanego schematu leczenia (ang. *adherence*) na skuteczność leczenia krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii wykazało, że wartość wskaźnika ABR dla rFIXFc była istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu do wartości oszacowanej dla rFIX przy założeniu poziomu adherencji na poziomie >85% (Δ ABR > 2,0; $p < 0,05$). **Sugerowana poprawa w zakresie przestrzegania schematu leczenia profilaktycznego przez pacjentów leczonych rFIXFc może przekładać się na uzyskanie lepszych rezultatów leczenia, a więc prowadzić do znaczącego zmniejszenia częstości krwawień [91].**

Wyniki pozostałych zidentyfikowanych przeglądów systematycznych potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie klinicznej i wskazują na skuteczność eftrenonakogu alfa w leczeniu pacjentów z hemofilią B oraz potwierdzają jego dobry profil bezpieczeństwa [92], [93], [96]. Leczenie eftrenonakogiem alfa nie prowadzi zazwyczaj do powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX [92], [96]. Wykazano również, że stosowanie profilaktycznego leczenia eftrenonakogiem alfa pozwala na zwiększenie dotychczasowej aktywności fizycznej lub jej utrzymanie na tym samym poziomie u pacjentów z hemofilią B [94] oraz wiąże się z uzyskaniem niewielkiej ale nieistotnej statystycznie poprawy w zakresie całkowitej oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzanej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL [95].

Podsumowując, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na dobrą skuteczność kliniczną rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®) w leczeniu pacjentów z hemofilią typu B. Wyniki opracowań wtórnych wskazują, **że rutynowa profilaktyka z zastosowaniem rFIXFc może skutkować niższym rocznym wskaźnikiem krwawień niż w przypadku innych produktów rFIX, przy jednoczesnym mniejszym zużyciu leku i jego rzadszych wstrzyknięciach.** Ponadto, mniej uciążliwe wymagania odnośnie częstości dawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w porównaniu z innymi rFIX potencjalnie mogą przyczynić się do polepszenia stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów, a co za tym idzie, wyższej skuteczności klinicznej terapii. Ponadto, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

9. DYSKUSJA

Hemofilia B (choroba Christmasy) to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia IX w osoczu. Należy do chorób sprzężonych z płcią, geny w których zachodzą mutacje powodujące chorobę są zlokalizowane na chromosomie X co oznacza, że choroba dotyczy głównie mężczyzn [148], [149], [150]. Hemofilia B w zależności od stopnia niedoboru czynnika IX może przybierać postać ciężką (czynnik IX <1% normy), umiarkowaną (czynnik IX 1–5% normy), łagodną (czynnik IX >5% i <50% normy) [148], [149].

Czynnik IX jest 415-aminokwasową proteazą serynową, syntetyzowaną w wątrobie. Wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K [150].

Częstość występowania hemofilii B w Polsce szacuje się na około 1/100 tys. osób [148]. Hemofilię B wykrywa się u 1 na 30 000 męskich noworodków. Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z hemofilią B w Polsce, analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultrazadkich. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny [150], [151]. W Polsce w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie od 1991 roku prowadzony jest komputerowy rejestr chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne. W 2013 roku rejestr prowadzony przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii obejmował 4 623 osoby, w tym 2 684 osoby z hemofilią. Szacuje się, że hemofilia B w Polsce występuje 6 razy rzadziej niż hemofilia A. Co więcej ponad 48,7% przypadków hemofilii B to ciężka postać [149].

Leczenie hemofilii opiera się na leczeniu objawowym, substytucyjnym i hamującym fibrynozę (rozpad skrzepu), brak jest leczenia przyczynowego [148]. Niedobory czynnika krzepnięcia krwi dostarcza się choremu w postaci wstrzykiwań dożylnych [149]. Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni (leczenie profilaktyczne), prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym (profilaktyka okołoperacyjna), a także skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych (doraźne leczenie krwawień) [150].

Szczegółowy opis dotyczący analizowanego problemu zdrowotnego został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [140].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na hemofilię B zalecają stosowanie takich leków jak: rekombinowany koncentrat czynnika krzepnięcia IX [151], [152], [153], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161], [162], [163], [164], [165] (w tym także rekombinowany czynnik krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania [152], [158]) i osoczopochodny koncentrat

czynnika krzepnięcia IX [151], [152], [153], [158], [159], [160], [161], [162], [164], [165]. Dodatkowo zalecane jest leczenie wspomagające: antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy) i miejscowe środki hemostatyczne [151], [154], [159], [160]. W przypadku leczenia ostrych krwawień u pacjentów z inhibitorami czynnika IX wskazane do stosowania są: koncentraty czynnika krzepnięcia IX [157], [160] rekombinowany czynnik VIIa (NovoSeven) [157], [158], [160], FEIBA [157] oraz aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny [158], [160].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Alprolix® (eftrenonakog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z:

- 3 badań (prospektywnych, eksperymentalnych) dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym (rFIXFc; eftrenonakog alfa): w leczeniu pacjentów do 12. roku życia chorych na ciężką postać hemofilii B, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX (B-LONG KIDS [1]–[6]); w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 12 lat chorych na ciężką postać hemofilii B, wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX (B-LONG [7]–[26]) oraz jedno badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) ww. badań (badanie B-YOND [27]–[31]),
- 13 badań (3 z randomizacją, a pozostałe badania prospektywne) dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (rFIX; nonakog alfa) w leczeniu pacjentów z hemofilią B:
 - pacjenci w wieku do 15. roku życia - badanie Wu i wsp. 2013 przeprowadzono w populacji dzieci do 15. roku życia chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci hemofilii B [47], badanie Monahan i wsp. 2010 przeprowadzono w populacji dzieci < 6 lat chorych na ciężką postać hemofilii B [53], badanie Shapiro i wsp. 2005 przeprowadzono w populacji pacjentów z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii B, którzy wcześniej nie byli leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX (pacjenci w wieku 0-168 miesięcy) [51],
 - populacja mieszana (dzieci i dorośli) - badania z randomizacją: Andreeva i wsp. 2015 [32]–[33], Valentino i wsp. 2014 [34]–[38], Lambert i wsp. 2007 [39] oraz badania prospektywne: Amano i wsp. 2014 [40]–[41], Berntrop i wsp. 2012 [42]–[44], Laws i wsp. 2011 [45]–[46], Yang i wsp. 2012 [48]–[50], Roth i wsp. 2001 [52], Kavakli i wsp. 2016 [54]–[56], Korth-Bradley i wsp. 2016 [57].

W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: badania o niższej wiarygodności [58]–[79], badania nieopublikowane [80]–[83], publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [84], [86] oraz opracowania (badania) wtórne [87]–[96].

W ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem. Ze względu na fakt, że zidentyfikowane badania dotyczące eftrenonakogu alfa różniły się istotnie w zakresie analizowanej populacji pacjentów (populacja dzieci do 18. roku życia w badaniu B-LONG KIDS [1]–[6] oraz populacja mieszana uwzględniająca dzieci i dorosłych w badaniu B-LONG [7]–[26]) oraz konstrukcji badania (w badaniu B-LONG [7]–[26] analizowano poza schematem cotygodniowego leczenia również dodatkowe schematy leczenia, nie uwzględniane w badaniu B-LONG KIDS [1]–[6]) nie było możliwości przeprowadzenia agregacji wyników ww. badań. Również w przypadku badań dotyczących komparatora (nonakog alfa) przeprowadzenie metaanalizy wyników nie było możliwe ze względu na istotne różnice pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami pod względem: analizowanej populacji, stosowanych schematów leczenia i dawek leku, analizowanych okresów obserwacji, jakości wyników (część badań opisana jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych), metodologii badań (badania RTC, badania prospektywne, badanie obserwacyjne kohortowe) oraz definiowania punktów końcowych. W ramach niniejszej analizy zdecydowano o przedstawieniu wyników w podziale na badania dotyczące populacji dzieci do 18. roku życia oraz populacji mieszanej uwzględniającej dzieci i dorosłych jednocześnie. Przeprowadzenie porównania pośredniego między ocenianymi interwencjami także było niemożliwe ze względu na brak wspólnego komparatora w zidentyfikowanych badaniach. W związku z brakiem możliwości porównania bezpośredniego jak i pośredniego wnioskowanej interwencji i komparatora, zdecydowano o zestawieniu danych z badań dotyczących eftrenonakogu alfa i nonakogu alfa w formie tabelarycznej w zakresie wspólnych punktów końcowych dla populacji pediatrycznej.

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badania Andreeva i wsp. 2015 [32]–[33], Valentino i wsp. 2014 [34]–[38] były badaniami z randomizacją bez zaślepienia, a badanie Lambert i wsp. 2007 [39] badaniem z randomizacją z podwójnym zaślepieniem (randomizacja dotyczyła tylko etapu porównania profili farmakokinetycznych analizowanych leków). Badania Amano i wsp. 2014 [40]–[41], Berntrop i wsp. 2012 [42]–[44], Laws i wsp. 2011 [45]–[46], Wu i wsp. 2013 [47] były prospektywnymi badaniami opisowymi, badania: B-LONG KIDS [1]–[6], Yang i wsp. 2012 [48]–[50], Shapiro i wsp. 2005 [51], Roth i wsp. 2001 [52], Monahan i wsp. 2010 [53], Kavakli i wsp. 2016 [54]–[56], Korth-Bradley i wsp. 2016 [57] były prospektywnymi, otwartymi jednoramiennymi badaniami eksperymentalnymi, a badania B-LONG [7]–[26] i B-YOND [27]–[31] stanowiły poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.

Przeprowadzono ocenę wiarygodności badań z randomizacją (w oparciu o ocenę opartą na kategoriach) w przypadku badań [32]–[33] i [34]–[38] wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, natomiast niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego stwierdzono w przypadku badania [39]. Włączone do zasadniczej części analizy badania bez randomizacji z grupą kontrolną (badania B-LONG [7]–[26] i B-YOND [27]–[31]) zostały ocenione wysoko w skali NOS. Natomiast pozostałe badania prospektywne jednoramienne oceniono na 7 punktów – badania [1]–[6], [42]–[44], [51], [52], [53], [54]–[56], [57], 6 punktów - badania [48]–[50], 5 punktów – badania [40]–[41], [45]–[46], 4 punkty – badanie [47].

W publikacjach do badań z randomizacją [32]–[33], [34]–[38] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*), natomiast badanie randomizowane [39] było badaniem typu *equivalence*.

Należy podkreślić, że pomimo średniej oceny pod względem metodologicznym większości zidentyfikowanych badań włączonych do analizy (konieczność oparcia przeprowadzonego wnioskowania głównie na wynikach prospektywnych otwartych badań jednoramiennych), metodologia tych badań była poprawna w kontekście rodzaju schorzenia (hemofilia typu B) - zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne [136]. Przedstawione w niniejszej analizie badania stanowiły jedyne dostępne dowody naukowe będące podstawą do oceny skuteczności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) względem wybranego komparatora (nonakog alfa).

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono żadnych opublikowanych badań dotyczących efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych nowozdiagnozowanych z ciężką postacią hemofilii B, nieleczonych wcześniej żadnymi czynnikami krzepnięcia. W związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono głównie badania dotyczące stosowania analizowanej interwencji oraz komparatorów u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie osoczowymi lub rekombinowanymi czynnikami IX, a więc nie w pełni zgodnej z kryteriami programu lekowego. Istniejący program lekowy [141] dopuszcza stosowanie rekombinowanych koncentratów czynnika krzepnięcia IX jedynie u nowozdiagnozowanych dzieci, które wcześniej nie otrzymywały preparatu osoczopochodnego. Brak badań dotyczących adekwatnej populacji (nowozdiagnozowani pacjenci w wieku <18 lat, z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczeni żadnymi czynnikami krzepnięcia) stanowi istotne ograniczenie niniejszej analizy. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu B-LONG KIDS, ze wszystkich 30 uczestników, tylko 3 pacjentów przed rozpoczęciem udziału w badaniu otrzymywało osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX, reszta pacjentów stosowała rekombinowane

czynniki krzepnięcia IX [1]–[6]. Natomiast w badaniu B-LONG nie przedstawiono danych dotyczących liczby pacjentów stosujących osoczo pochodne lub rekombinowane czynniki krzepnięcia IX [7]–[26].

Wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie badania dotyczące analizowanej interwencji (eftrenonakog alfa) przeprowadzono w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. Jednak ciężka postać choroby w badaniach dotyczących eftrenonakogu alfa definiowana była jako endogenna aktywność czynnika krzepnięcia IX ≤ 2 j.m./dL [1]–[6], [7]–[26], [27]–[31]. Natomiast zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hemofilii, ciężka postać hemofilii B definiowana jest jako aktywność FIX < 1% normy, a umiarkowana jako aktywność FIX w zakresie 1-5% normy [151], a więc populacja uwzględniona w badaniach dotyczących eftrenonakogu alfa obejmowała pacjentów z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii B. W przypadku komparatora (nonakog alfa) w dużej części badań analizowaną populację stanowili pacjenci z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii lub pacjenci z hemofilią B niezależnie od nasilenia choroby. Dodatkowo poszczególne badania różniły się między sobą pod względem definicji ciężkiego i umiarkowanego nasilenia choroby (zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hemofilii ciężka postać hemofilii B definiowana jest jako aktywność FIX < 1% normy, a umiarkowana jako aktywność FIX w zakresie 1-5% normy [151]), a więc analizowana populacja nie była w pełni zgodna z populacją wnioskowaną [32]–[33], [34]–[38], [39], [40]–[41], [42]–[44], [45]–[46], [47], [48]–[50], [51], [52], [54]–[56], [57].

Populacja oceniana w badaniach: [1]–[6], [47], [51] i [53] ze względu na uwzględnienie pacjentów odpowiednio w wieku ≤ 12 lat, < 15 lat, ≤ 14 lat i < 6 lat jest niepełna w stosunku do wnioskowanej populacji (dzieci < 18. roku życia), jednak zasadniczo odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko, natomiast reprezentatywność pozostałych badań uwzględnionych w analizie jest niższa z uwagi na udział osób dorosłych bądź uwzględnienie również pacjentów z hemofilią B o stopniu nasilenia innym niż ciężki, w związku z czym reprezentatywność całej populacji uwzględnionej w analizie jest umiarkowana.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie zarejestrowane dawki leków, zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla interwencji wnioskowanej i komparatora. We wszystkich włączonych badaniach stosowane leki podawano w postaci dożylnych infuzji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Alprolix® [84] w przypadku profilaktyki długotrwałej zalecane schematy początkowe obejmują: 50 j.m./kg co tydzień, dostosowanie dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi, lub 100 j.m./kg co 10 dni, dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg. U

dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 j.m./kg co 7 dni. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych. W przypadku leczenia doraźnego krwawień wymagana dawka eftrenonakogu alfa obliczana jest w zależności od stopnia niedoboru czynnika IX, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta na podstawie opracowanych wytycznych [84].

W uwzględnionych w niniejszej analizie badaniach dotyczących eftrenonakogu alfa [1]–[6], [7]–[26], [27]–[31] stosowane dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alprolix® [84].

Natomiast w przypadku nonakogu alfa zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego BeneFIX® [135] w profilaktyce średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych wynosi 40 j.m./kg [zakres - od 13 do 78 j.m./kg], podawana w odstępach 3-4 dni, istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX® w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia; średnia dawka (\pm odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosi 63,7 (\pm 19,1) j.m./kg, podawana w odstępach 3-7 dni; u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek. W przypadku leczenia doraźnego krwawień wymagana dawka nonakogu alfa obliczana jest w zależności od stopnia niedoboru czynnika IX, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta na podstawie opracowanych wytycznych [135].

W uwzględnionych w niniejszej analizie badaniach dotyczących nonakogu alfa stosowane dawki leku były zasadniczo zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135], z wyjątkiem badań [34]–[38], [54]–[56] gdzie zastosowano dawkę nonakogu alfa wynoszącą 100 j.m./kg, która to przewyższa zalecane w ChPL BeneFIX® [135] dawkowanie profilaktyczne nonakogu alfa.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że najnowsze polskie wytyczne dotyczące leczenia hemofilii (zarówno A i B) przy wykorzystaniu koncentratów czynników krzepnięcia wskazują, że nie ma jednego uniwersalnego schematu dawkowania niedoborowych czynników krzepnięcia krwi, który zabezpieczyłby optymalnie potrzeby wszystkich pacjentów. Przygotowując plan leczenia w ramach długoterminowej terapii profilaktycznej należy wziąć pod uwagę takie czynniki jak: indywidualne parametry farmakokinetyczne, genotyp krwotoczny, wiek rozpoczęcia profilaktyki, aktywność fizyczną pacjenta czy stosowanie się do reżimu profilaktyki długoterminowej [152].

Zatem, reprezentatywność ocenianych interwencji oceniono jako wysoką, ze względu na testowanie, w zdecydowanej większości analizowanych badań, efektywności klinicznej

leków w dawkach zgodnych z zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alprolix® [84] i Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [135].

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest stosunkowo duże, ze względu na umiarkowaną reprezentatywność populacji i wysoka reprezentatywność interwencji.

W badaniach klinicznych (badania z randomizacją, prospektywne badania obserwacyjne i opisowe), stanowiących podstawę niniejszej analizy, oceniano klinicznie istotne punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: roczny wskaźnik krwawień (ang. *annualized bleeding rate*; ABR), roczny wskaźnik krwawień z uwzględnieniem etiologii (krwawienia samoistne i pourazowe) i miejsca krwawienia (m.in. do stawów, mięśni), ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu leku, jakość życia, zmiana aktywności fizycznej, ocena badacza/lekarza dotycząca odpowiedzi na leczenie pacjentów podanych zabiegowi chirurgicznemu, liczba wstrzyknięć i dawka niezbędna do utrzymania hemostazy w czasie zabiegu chirurgicznego, szacowana utrata krwi w czasie zabiegu chirurgicznego, liczba transfuzji krwi wymagana do zabiegu chirurgicznego, przerwy między kolejnymi wstrzyknięciami leku, zastosowana dawka czynnika krzepnięcia IX w przypadku wystąpienia krwawienia aż do momentu zatrzymania krwawienia, liczba podanych wstrzyknięć czynnika krzepnięcia IX niezbędna do zatrzymania krwawienia, czas od podania ostatniej infuzji czynnika krzepnięcia IX do momentu zatrzymania krwawienia, liczba infuzji IX na pacjenta na rok.

W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu lub rezygnacji z leczenia, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*; TEAE) a także ryzyko rozwoju inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.

Zidentyfikowane badania dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) – badanie o akronimie B-LONG KIDS [1]–[6], badanie o akronimie B-LONG [7]–[26] oraz przedłużona faza tych badań B-YOND [27]–[31] wykazały, że interwencja wnioskowana stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na hemofilią B przyczyniając się do zmniejszenia liczby krwawień oraz zmniejszenia częstości wstrzyknięć i stosowanych dawek leku. **Mediana rocznego wskaźnika krwawień (ABR) wynosiła odpowiednio 1,09 u dzieci w wieku <6 lat i 2,13 u dzieci w wieku 6-12 lat, a co więcej niski wskaźnik ABR utrzymywał się również podczas długoterminowego stosowania**

eftrenonakogu alfa w ramach leczenia profilaktycznego. U żadnego dziecka w wieku do 12 lat nie obserwowano wystąpienia samoistnych krwawień do stawów podczas cotygodniowego leczenia profilaktycznego eftrenonakiem alfa. Należy również zaznaczyć, że zasadnicza część pierwszych infuzji leku wiązała się z uzyskaniem doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie, a do opanowania krwawienia wystarczało jedno wstrzyknięcie rFIXFc. Dodatkowo u **ponad połowy pacjentów po leczeniu eftrenonakiem alfa poziom aktywności fizycznej pacjentów zwiększył się w porównaniu do poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania**, przy zachowaniu wartości wskaźnika ABR na niskim poziomie. Istotną kwestię stanowi **możliwość zmniejszania częstości wstrzyknięć podczas leczenia eftrenonakiem alfa w porównaniu do wcześniejszego leczenia profilaktycznego konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia IX - przed rozpoczęciem badania większość (69,2%) pacjentów otrzymywała preparat czynnika krzepnięcia IX dwa razy w tygodniu, natomiast w trakcie badania eftrenonakog alfa wstrzykiwany był co 1-2 tygodnie co w przybliżeniu oznacza około 30-50% redukcję tygodniowego zużycia leku w porównaniu do schematu stosowanego przed rozpoczęciem badania.** Zmniejszenie częstości podania leku ma wpływ na zmniejszenie kosztów stosowanej terapii ze względu na oszczędność materiałów medycznych – igieł, środków dezynfekcyjnych itp. Ponadto, brak krwawień samoistnych do stawów podczas profilaktycznego leczenia eftrenonakiem alfa u dzieci (w wieku <12 lat) z ciężką postacią hemofilii w porównaniu do leczenia konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia IX, oznacza przeznaczenie mniejszych środków na czynniki krzepnięcia IX konieczne do leczenia dodatkowych krwawień, mniejszą liczbę hospitalizacji, jak również mniejsze koszty potencjalnej rehabilitacji pacjentów, u których doszło do uszkodzeń stawów spowodowanych wylewami. Możliwość stosowania rzadszych wstrzyknięć leku ma również wpływ na poprawę jakości życia pacjentów jak również ich rodziców/opiekunów (między innymi poprzez zmniejszenie liczby stresujących dla rodziców/opiekunów podań czynnika krzepnięcia do portu – port A-CAT). Stosowanie eftrenonakogu alfa w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) wiązało się także z uzyskaniem poprawy jakości życia m.in. w zakresie następujących domen kwestionariusza Haem-A-QoL: zdrowie fizyczne, samoocena, sport i czasu wolnego, leczenie oraz przyszłość. .

Stosowanie eftrenonakogu alfa (w populacji obejmującej dzieci i dorosłych) pozwalało także na skuteczną kontrolę krwawień okołoperacyjnych, a obserwowana utrata krwi podczas operacji była porównywalna ze stratami krwi podczas podobnych zabiegów przeprowadzanych u pacjentów nie cierpiących na hemofilię. Stosowanie eftrenonakogu alfa może również przyczyniać się do utrzymania wystarczającego poziomu czynnika krzepnięcia IX podczas okresu rehabilitacji pooperacyjnej, przy równoczesnym zachowaniu stosunkowo niskiego zużycia leku i rzadkiego dawkowania. Ogólnie, ilość eftrenonakogu alfa potrzebna do utrzymania hemostazy w trakcie okresu okołoperacyjnego (w populacji dzieci i dorosłych) była mniejsza niż obserwowana w trakcie terapii konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia IX [11], [12], [70], [167], [168].

Również profil bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa jest bardzo korzystny, **u żadnego z pacjentów leczonych eftrenonakogiem alfa nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem** (również w trakcie przedłużonej fazy badania), podczas gdy powstawanie inhibitorów raportowano u niektórych pacjentów stosujących nonakog alfa. Podczas leczenia eftrenonakogiem alfa nie obserwowano także żadnych reakcji alergicznych ani zdarzeń zakrzepowych, a obserwowane u pacjentów zdarzenia niepożądane są charakterystyczne dla osób cierpiących na hemofilię.

Należy zaznaczyć, że w ramach niniejszej analizy zidentyfikowano badania, w których przeprowadzono bezpośrednie porównanie profilu farmakokinetycznego eftrenonakogu alfa względem stosowanych wcześniej przez pacjentów innych czynników krzepnięcia IX [1]–[6] lub względem nonakogu alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) [7]–[26]. Wykazano, że u pacjentów pediatrycznych w wieku <12 lat **eftrenonakog alfa charakteryzował się ponad 3-krotnie dłuższym okresem półtrwania oraz zmniejszonym klirensiem o ponad 60% w porównaniu do stosowanego przed rozpoczęciem badania konwencjonalnego rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX** (produkty lecznicze BeneFIX®, Haemosolvex®, Alphanine®) [1]–[6]. Natomiast w populacji mieszanej (dzieci i dorośli) stwierdzono, że stosowanie eftrenonakogu alfa wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) wzrostem w zakresie pola powierzchni pod krzywą (AUC), średniego czasu pozostawania leku w organizmie (MRT) oraz czasu do uzyskania aktywności czynnika krzepnięcia IX na poziomie 3%, przy równoczesnym istotnym statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszeniu klirensu (CL) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX – nonakogu alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) [7]–[26]. Niezależnie od wieku pacjentów eftrenonakog alfa charakteryzował się korzystniejszym profilem farmakokinetycznym w porównaniu do konwencjonalnych czynników krzepnięcia IX. Należy jednak mieć na uwadze, że profile farmakokinetyczne analizowanych leków różnią się w zależności od wieku pacjentów - niemowlęta i dzieci wykazują większy klirens, większą objętość dystrybucji, krótszy okres półtrwania i niższe wartości odzysku niż młodzież i dorośli [84], [135].

Na podstawie badań dotyczących rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX można wnioskować, że nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) charakteryzuje się dobrą skutecznością kliniczną, zarówno w leczeniu profilaktycznym, jak i doraźnym pacjentów z hemofilią B oraz zadowalającym profilem bezpieczeństwa, pomimo, że u niektórych pacjentów obserwowany jest rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem. Wyniki przedstawionych badań również w przypadku nonakogu alfa wskazują na przewagę terapii profilaktycznej krwawień nad doraźnym leczeniem epizodów krwawienia.

Warto podkreślić, że częstym problemem w terapii pacjentów z hemofilią B jest stosunkowo duży odsetek pacjentów którzy nie stosują terapii zgodnie z zaleceniami lekarskimi (ang.

compliance/adherence). Specyfika leczenia objawowego hemofilii wymaga najczęściej terapii długotrwałej – najczęstszym schematem stosowania leku w terapii profilaktycznej jest przyjmowanie infuzji 3-4 razy w tygodniu. Zastosowanie białka fuzyjnego Fc w produkcie leczniczym Alprolix® zapewnia przedłużony okres półtrwania czynnika krzepnięcia we krwi, w związku z czym infuzje leku mogą być przyjmowane rzadziej (raz tygodniu, a nawet raz na 10 dni) – wykazano, że okres półtrwania eftrenonakogu alfa jest prawie 3-krotnie dłuższy niż okres półtrwania konwencjonalnych czynników krzepnięcia IX. Dzięki możliwości rzadszych infuzji leku, schemat terapeutyczny jest mniej uciążliwy dla pacjentów, co sprzyja lepszemu przestrzeganiu warunków terapii, a co za tym idzie, lepszej skuteczności w zapobieganiu krwawieniom. Możliwość zastosowania rzadszych wstrzyknięć leku będzie przekładać się także na zmniejszenie liczby pacjentów (przede wszystkim pediatrycznych) wymagających założenia centralnego dostępu żylnego, a w konsekwencji na ograniczenie częstości występowania typowych komplikacji przy założeniu tego typu urządzeń – sepsy, infekcji oraz zdarzeń zakrzepowych, co przełoży się także na poprawę jakości życia pacjentów z hemofilią B. Jak dotąd nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Alprolix® z innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia krwi, jednakże na podstawie dostępnych opracowań wtórnych [87], [88], [89] można ocenić jego skuteczność jako nieco lepszą od pozostałych analizowanych leków, natomiast innowacyjna formuła wnioskowanej interwencji (przedłużony okres półtrwania pozwalający na rzadsze infuzje) może stanowić podstawę do preferencyjnego stosowania leku wśród pacjentów, w szczególności w przypadku leczenia małych dzieci, u których zmniejszona częstość infuzji dożylnych jest wyjątkowo wskazana.

Wyniki i wnioski uzyskane z włączonych do niniejszego **opracowania badań o niższej wiarygodności** potwierdzają dobrą skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa), co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej. Badania o niższej wiarygodności wskazują także, że ze względu na przedłużony okres półtrwania eftrenonakogu alfa możliwe jest zmniejszenie częstości infuzji leku. Jednakże należy mieć na uwadze, że badania o niższej wiarygodności cechują się ograniczeniami metodologicznymi, w związku z czym wyniki uzyskane w tych badaniach nie mogą stanowić pełnego odniesienia dla wyników uzyskanych w oparciu o badania kliniczne wyższej wiarygodności.

Wyniki opracowań (badań) wtórnych również potwierdzają wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy klinicznej. Autorzy zidentyfikowanych opracowań wtórnych wskazują, że rutynowa profilaktyka z zastosowaniem rFIXFc (eftrenonakog alfa) może skutkować niższym rocznym wskaźnikiem krwawień niż w przypadku innych produktów rFIX, przy jednoczesnym mniejszym zużyciu leku i rzadszych wstrzyknięciach. Ponadto, mniej uciążliwe wymagania odnośnie częstości dawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w porównaniu z innymi rFIX potencjalnie mogą przyczynić się do polepszenia stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów, a co za tym idzie, wyższej skuteczności klinicznej terapii. Możliwość rzadszych podań

leku może tak przełożyć się na niższy koszt terapii oraz większą dostępność rekombinowanych koncentratów krzepnięcia o długim okresie półtrwania w porównaniu do konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia.

Podsumowując wyniki skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy wskazują, że eftrenonakog alfa jest lekiem o wysokiej skuteczności – jest efektywny w leczeniu epizodów krwawienia o różnej etiologii, a rutynowa profilaktyka z jego zastosowaniem pozwala na utrzymanie rocznego wskaźnika krwawień na niskim poziomie w długim okresie czasu. Wnioskowana interwencja wykazuje również korzystny profil bezpieczeństwa w populacji zarówno dzieci, jak i osób dorosłych, co czyni ją racjonalną opcją terapeutyczną dla pacjentów chorych na hemofilię B. Podczas leczenia eftrenonakogiem alfa nie obserwowano również rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem.

Istotną zaletą interwencji wnioskowanej (eftrenonakogu alfa) w porównaniu z wybranym komparatorem (nonakog alfa), jest zmniejszenie zużycia leku podczas profilaktyki oraz możliwość stosowania rzadszych infuzji dożylnych (raz w tygodniu lub nawet raz na 10 dni w porównaniu z najczęściej stosowanym schematem infuzji co 3-4 dni), co jest szczególnie wskazane w terapii małych dzieci chorych na hemofilię B i prowadzi do poprawy jakości życia zarówno chorych jak i ich opiekunów, jak również ma wpływ na zasadniczy wpływ na koszty leczenia.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest:

- brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) z wybranym komparatorem (rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX – nonakog alfa),
- brak badań dotyczących efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa w populacji pacjentów pediatrycznych z nowozdiagnozowaną ciężką postacią hemofilii B, nieleczonych wcześniej żadnymi czynnikami krzepnięcia, w związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono również badania dotyczące stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora u pacjentów z ciężką postacią

hemofilii B, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie osoczowymi lub rekombinowanymi czynnikami IX,

- część wyników została przedstawiona dla populacji w wieku >12 lat, a więc obejmującej również pacjentów dorosłych (powyżej 18. roku życia), którzy nie są uwzględnieni w programie lekowym,
- w analizie klinicznej brakuje danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią B oraz możliwych interakcji z innymi lekami,
- brak możliwości przeprowadzenia agregacji wyników z poszczególnych badań dla ocenianych interwencji ze względu na fakt, że zidentyfikowane badania dotyczyły różnych populacji, schematów dawkowania, odmiennie definiowanych punktów końcowych lub braku wspólnych punktów końcowych, różnic w długości trwania okresu leczenia i obserwacji,
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między ocenianymi interwencjami ze względu na brak wspólnego komparatora w zidentyfikowanych badaniach, co stworzyło konieczność przedstawienia wyników badań w postaci zestawienia danych,
- brak badań klinicznych z randomizacją, w których analizowano by wnioskowaną interwencję (eftrenonakog alfa) – wśród badań dotyczących eftrenonakogu alfa, analizowanych w ramach zasadniczej części analizy zidentyfikowano jedynie dwa wielośrodkowe prospektywne, otwarte (ang. *open label*) badania eksperymentalne: o akronimie B-LONG KIDS [1]–[6] i o akronimie B-LONG [7]–[26] oraz jedno badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) badań B-LONG KIDS i B-LONG – badanie B-YOND [27]–[31],
- niewielka liczba zidentyfikowanych badań klinicznych z randomizacją o najwyższej wiarygodności, w których analizowano by wybrany komparator (dodatkowo w badaniu [39] randomizacja dotyczyła jedynie fazy, w której prze prowadzono ocenę farmakokinetyczną nonakogu alfa),
- efekty zdrowotne raportowano dla różnych grup wiekowych, co może stanowić ograniczenie w zestawieniu efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych (profile farmakokinetyczne analizowanych leków różnią się w zależności od wieku pacjentów - niemowlęta i dzieci mają większy klirens, większą objętość dystrybucji, krótszy okres półtrwania i niższe wartości odzysku leku niż młodzież i dorośli [84], [135]) wyniki analizy są oparte głównie na badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 100 osób); ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ hemofilia B jest chorobą występującą stosunkowo rzadko i głównie w populacji mężczyzn,
- wyniki dotyczące porównania zużycia eftrenonakogu alfa względem konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia została przeprowadzona w oparciu o dane przedstawione w ramach analizy *post hoc* [59],
- w analizie uwzględniono abstrakty konferencyjne oraz dane z rejestrów, mające mniejszą wartość dowodową ([1]–[6], [7], [8], [9], [10], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [25], [26], [27]–[31], [32]–[33], [34], [37]–[38], [40]–[41], [43]–[44], [45]–[46], [47], [49],

- [50], [55]–[56], [58], [60], [62], [63], [64], [65], [68], [69], [72], [75], [87], [88]–[89], [90], [91], [95]),
- brak badań oceniających efektywność kliniczną analizowanej interwencji (eftrenonakogu alfa) w populacji kobiet do 18. roku życia z ciężką hemofilią B (jednak należy zaznaczyć, że współczynnik zachorowalności na hemofilię zarówno A jak i B u kobiet jest niski – częstość występowania hemofilii u kobiet wynosi około 1:25 000 000 urodzeń [166]) – wszystkie badania dotyczące analizowanej interwencji włączone do niniejszej analizy dotyczyły populacji mężczyzn,
 - badania różniły się pod względem definicji nasilenia choroby – ciężka postać hemofilii B definiowana jako: endogenna aktywność FIX ≤ 2 j.m./dL [1]–[6], [7]–[26], [27]–[31], aktywność FIX < 1 j.m./dL [51], aktywność FIX < 1% normy [32]–[33], [48]–[50], [52], [53], ciężka lub umiarkowanie ciężka postać hemofilii B definiowana jako: aktywność FIX $\leq 2\%$ normy [34]–[38], [39], [54]–[56], [57] lub nie podano definicji [40]–[41], [42]–[44], [45]–[46], [47],
 - w niektórych badaniach dotyczących komparatora (nonakog alfa) analizowaną populację stanowili pacjenci z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii lub pacjenci z hemofilią B niezależnie od nasilenia choroby, a więc analizowana populacja nie była w pełni zgodna z populacją wnioskowaną [32]–[33], [34]–[38], [39], [40]–[41], [42]–[44], [45]–[46], [47], [48]–[50], [51], [52], [54]–[56], [57],
 - w niektórych badaniach dotyczących komparatora populację stanowili pacjenci również z innymi niż ciężka postaciami hemofilii B, a wyniki z zakresu efektywności klinicznej przedstawiano łącznie dla ogólnej populacji pacjentów niezależnie od nasilenia choroby ([32]–[33], [34]–[38], [39], [40]–[41], [42]–[44], [45]–[46], [47], [48]–[50], [51], [52], [54]–[56], [57]).

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania o najwyższej/średniej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa:

- brak randomizacji w badaniach [1]–[6], [7]–[26], [27]–[31], [40]–[41], [42]–[44], [45]–[46], [47], [48]–[50], [51], [52], [53], [54]–[56], [57] lub randomizacja dotyczyła tylko etapu oceny profilu farmakokinetycznego leku [39],
- brak zaślepienia w badaniach [1]–[6], [7]–[26], [27]–[31], [32]–[33], [34]–[38], [40]–[41], [42]–[44], [45]–[46], [47], [48]–[50], [51], [52], [53], [54]–[56], [57],
- brak opisu metody randomizacji [32]–[33], [39],
- brak opisu metody zaślepienia [39],
- brak informacji o pacjentach utraconych z okresu obserwacji [32]–[33], [40]–[41], [45]–[46], [47],
- niższa reprezentatywność populacji - uwzględnienie w badaniu zarówno dzieci jak i osób dorosłych – populacja mieszana [7]–[26], [27]–[31]; [34]–[38], [39], [42]–[44], [45]–[46], [48]–[50], [52], [54]–[56], [57]; uwzględnienie w badaniach pacjentów w wieku: < 6 lat [53], ≤ 12 lat [1]–[6],

- ≤14 lat [51], <15 lat [47], a więc niepełna wnioskowana populacja; brak sprecyzowania wieku pacjentów włączanych do badania [32]-[33], [40]-[41],
- w badaniach z randomizacją [32]-[33] i [34]-[38] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*),
 - w przypadku badań z randomizacją wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach [32]-[33], [34]-[38] i niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu [39],
 - różnice w jakości prospektywnych badań jednoramiennych uwzględnionych w zasadniczej części analizy, oceniane za pomocą skali NICE (na 8 punktów możliwych): 7 punktów – badania [1]-[6], [42]-[44], [51], [52], [53], [57], 6 punktów - badania [48]-[50], [54]-[56], 5 punktów – badania [40]-[41], [45]-[46], 4 punkty – badanie [47],
 - brak przedstawienia szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów [1]-[6], [32]-[33], [40]-[41], [45]-[46],
 - brak szczegółowych informacji dotyczących dawkowania leku [42]-[44], [57] lub niepełne informacje o zastosowanym dawkowaniu [48]-[50], ,
 - zastosowane dawki nonakogu alfa nie były w pełni zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [34]-[38], [54]-[56].

Badania o niższej wiarygodności:

- analizy przeprowadzone w oparciu o wyniki badań B-LONG: [58], [59], [60], [61], [62];
- wyniki opracowane w formie analizy *post-hoc* [74], [75], [76];
- badania dotyczące jedynie profili farmakokinetycznych [63], [64], [68],
- badania będące opisem przypadku [78], [79],
- niższa reprezentatywność populacji - uwzględnienie w badaniu zarówno dzieci jak i osób dorosłych – populacja mieszana [65], [68], [69], [70], [71]-[72], [73], [77],
- brak precyzyjnej informacji o stosowanym dawkowaniu [69], [70], [71]-[72], [73], [77],
- uwzględnienie pacjentów z hemofilią B o różnym stopniu nasilenia choroby (nie tylko pacjenci z ciężką hemofilią B) [68], [70], [73], [77] lub brak informacji o nasileniu choroby u pacjentów [65], [69].

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników w zakresie przeprowadzonego zestawienia danych oceniono jako średnią ponieważ pomimo oparcia przeprowadzonego wnioskowania głównie na wynikach prospektywnych otwartych badań jednoramiennych metodologia tych badań była poprawna w kontekście rodzaju schorzenia (hemofilia typu B). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne [136]). Przedstawione w niniejszej

analizie badania stanowiły jedyne dostępne dowody naukowe będące podstawą do oceny skuteczności klinicznej rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa).

Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia określonych niepożądanych działań/zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich lub/i poważnych działań/zdarzeń, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dotyczącej zastosowania eftrenonakogu alfa w zapobieganiu krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wskazują na skuteczność leku w redukcji objawów klinicznych choroby (m. in. częstości krwawień) oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku.
2. Roczny wskaźnik krwawień podczas stosowania eftrenonakogu alfa w obydwóch grupach wiekowych pacjentów (<6 lat oraz >6<12 lat) utrzymuje się na niskim poziomie.
3. U żadnego pacjenta w wieku <12 lat nie występowały samoistne krwawienia do stawów podczas stosowania cotygodniowego leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa.
4. Stosowanie eftrenonakogu alfa wiąże się ze zmniejszeniem częstości dawkowania leku w porównaniu do terapii innymi czynnikami krzepnięcia IX, ze względu na jego przedłużony okres półtrwania.
5. Stosowanie eftrenonakogu alfa w porównaniu do (stosowanych przed rozpoczęciem badania) konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia IX wiązało się z redukcją zużycia czynnika krzepnięcia o około 59,6% i 38,5% w przypadku odpowiednio pacjentów stosujących cotygodniową profilaktykę i pacjentów stosujących profilaktykę z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi podaniami eftrenonakogu alfa.
6. Stosowanie eftrenonakogu alfa podczas zabiegów chirurgicznych wiąże się z uzyskaniem doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie.
7. 88,7% pierwszych wstrzyknięć eftrenonakogu alfa po wystąpieniu epizodu krwawienia u pacjentów w wieku <12 lat wiąże się z uzyskaniem doskonałej lub dobrej odpowiedzi na leczenie.
8. U większości pacjentów do opanowania krwawienia wystarcza pojedyncze wstrzyknięcie leku (w przypadku 90,4% epizodów krwawienia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat i 75% epizodów krwawienia

- u pacjentów w wieku <12 lat) wystarczyło jedno wstrzyknięcie eftrenonakogu alfa do opanowania krwawienia, a w przypadku 97,3% epizodów krwawienia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat i 91,7% epizodów krwawienia u pacjentów w wieku <12 lat jedno lub dwa wstrzyknięcia leku).
9. Stosowanie eftrenonakogu alfa w populacji pacjentów cierpiących na hemofilię B, w wieku ≥ 12 lat prowadzi do poprawy jakości życia m.in. w zakresie następujących domen kwestionariusza Haem-A-QoL: zdrowie fizyczne, samoocena, sport i czasu wolnego, leczenie oraz przyszłość.
 10. Leczenie eftrenonakogiem alfa u ponad połowy pacjentów w wieku <12 lat wiąże się ze zwiększeniem poziomu aktywności fizycznej w porównaniu do poziomu obserwowanego przed rozpoczęciem badania przy równoczesnym utrzymaniu niskiej wartości rocznego wskaźnika krwawień.
 11. Eftrenonakog alfa charakteryzuje się ponad 3-krotnie dłuższym okresem półtrwania oraz zmniejszonym klirensiem o ponad 60% w porównaniu do stosowanego przed rozpoczęciem badania konwencjonalnego rekombinowanego lub osoczo pochodnego czynnika krzepnięcia IX.
 12. Stosowanie profilaktycznego leczenia eftrenonakogiem alfa wiąże się z uzyskaniem istotnej statystycznie ($p < 0,001$) redukcji rocznego wskaźnika krwawień w porównaniu do wskaźnika ABR obserwowanego podczas leczenia doraźnego.
 13. Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia profilaktycznego eftrenonakogiem alfa utrzymuje się w długim okresie obserwacji – raportowano utrzymanie rocznego wskaźnika krwawień na niskim poziomie w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 21,9 miesięcy w populacji pacjentów w wieku <12 lat lub 39,5 miesięcy w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat (mediana okresu obserwacji liczona od momentu rozpoczęcia badania odpowiednio Kids B-LONG i B-LONG do chwili prezentacji wyników badania B-YOND); należy zaznaczyć, że w porównaniu do innych badań klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej był to najdłuższy oceniany okres obserwacji.
 14. Profil bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa jest korzystny, u żadnego z pacjentów (pediatrycznych jak i dorosłych) leczonych eftrenonakogiem alfa nie obserwowano rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania eftrenonakogu alfa należały: infekcje wirusowe, gorączka, zapalenie nosogardzieli, grypa, bóle stawów, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle głowy i nadciśnienie tętnicze.
 15. Przytoczone wnioski z odnalezionych badań o niższej wiarygodności potwierdzają, że eftrenonakog alfa stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną stosowaną w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B, a ze względu na przedłużony okres półtrwania wynikający z zastosowania dodatkowej cząsteczki białka fuzyjnego, pozwala na zmniejszenie częstości infuzji leku (raz w tygodniu, a nawet raz na 10 dni), co jest szczególnie wskazane w terapii małych dzieci chorych na hemofilię B.
 16. Wyniki opracowań (badań) wtórnych wskazują, że rutynowa profilaktyka z zastosowaniem rFIXFc (eftrenonakog alfa) może skutkować niższym rocznym wskaźnikiem krwawień niż w przypadku

innych produktów rFIX, przy jednoczesnym mniejszym zużyciu leku i rzadszych wstrzyknięciach. Wykazano istotnie statystycznie mniejsze średnie tygodniowe zużycie leku w przypadku eftrenonakogu alfa (46,3 j.m./kg) w porównaniu do innych rFIX oszacowane w oparciu o wyniki 3 badań (MD=42,8–74,5 j.m./kg; [48-62%], $p < 0,001$). Ponadto, mniej uciążliwe wymagania odnośnie częstości dawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w porównaniu z innymi rFIX potencjalnie mogą przyczynić się do polepszenia stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów, a co za tym idzie, wyższej skuteczności klinicznej terapii.

17. Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że zastosowanie eftrenonakogu alfa (rFIXFc) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów w wieku do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B cechuje się wysoką skutecznością przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Istotną cechą analizowanej interwencji jest możliwość zmniejszenia zużycia podawanego czynnika krzepnięcia IX o około 30-50% w porównaniu do konwencjonnych rekombinowanych czynników krzepnięcia IX. Również możliwość stosowania rzadszych infuzji leku ma wpływ na polepszenie przestrzegania zaleceń leczenia co przekłada się na wzrost skuteczności terapii, a dodatkowo sprawia, że leczenie jest mniej uciążliwe dla pacjentów pediatrycznych i ich opiekunów.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc

Badanie B-LONG KIDS

- [1] Kulkarni R, Bradbury M i Ragni M. wsp. Pharmacokinetics of recombinant factor IX FC fusion protein (RFIXFC) in pediatric subjects with hemophilia B: An interim analysis of the kids B-long study. *Blood*. 2013; 122(21):359.
- [2] Fischer RK, Kulkarni R, Nolan B i wsp. Safety, efficacy and pharmacokinetics of recombinant factor IX FC fusion protein in children with haemophilia B (KIDS B-LONG). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13:87.
- [3] Kulkarni R, ShapIQRo AD, Windyga J i wsp. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor ix fc fusion protein (rFIXFc) in the B-long and kids B-long studies. *Blood*. 2015; 126(23): 2307.
- [4] Clinical Study Report. An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B. Biogen Idec. 2015.
- [5] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440946> (listopad 2016).
- [6] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003076-36/results> (listopad 2016).

Badanie B-LONG

- [7] Buyue Y, Iang HJ, Luk A i wsp. Evaluation of the thrombin generation potential of a recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in a phase 3 multi-national clinical trial. *Haemophilia*. 2014;20 (3):29.
- [8] Diao L, Li S, Nestorov I i wsp. Population pharmacokinetic analysis of a longacting recombinant factor IX-FC fusion protein (RFIXFC) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2013; 19(2):33.
- [9] Shapiro AD, Perry DJ, Baker RI i wsp. Analysis of target joint bleeding with prophylactic use of recombinant factor IX FC fusion protein in patients with severe hemophilia B. *Blood*. 2015; 126;23:2294.
- [10] Powell J, Ozelo MC, Pasi J i wsp. B-LONG: Results from a Phase 3 study of safety, efficacy, and pharmacokinetics of long-lasting recombinant factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11(2): 240.
- [11] Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV i wsp. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N.Engl.J.Med*. 2013; 369(24): 2313-2323.
- [12] Powell JS, Apte S, Chambost H i wsp. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br.J.Haematol*. 2015; 168(1): 124-134.
- [13] Klamroth R, Ozelo M, Mahlangu J i wsp. Maintenance of haemostasis in subjects undergoing major surgery in the phase 3 ALONG and B-LONG studies of recombinant factor VIII and factor IX FC fusion proteins. *Haemophilia*. 2014; 20:76.
- [14] Negrier C, Powell J, ShapIQRo A i wsp. Recombinant factor IX Fc fusion protein dosing conversion: Extendedinterval dosing yields low bleeding rates and a reduction in factor consumption. *Haemophilia*. 2014(20): 187.
- [15] Negrier C, Powell J, Valentino LA i wsp. Dosing intervals and bleeding rates before and following treatment with recombinant factor IXFc fusion protein in patients with severe haemophilia B: Experience from the phase 3 B-LONG clinical study. *Haemophilia*. 2014; 20: 84-85.
- [16] Pasi J, Josephson N, Mahlangu J i wsp. Treatment of bleeding episodes in subjects with haemophilia B with the long-lasting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the phase 3 BLONG study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11: 359.
- [17] Pasi J, Ragni M, Ozelo M i wsp. Recombinant factor IX Fc fusion protein as episodic treatment for bleeding: Analysis from the B-LONG Study. *Haemophilia*. 2014; 20: 15-16.

- [18] Powell J, Apte S, Chambost H i wsp. Long-lasting recombinant factor FIX Fc fusion (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11: 358.
- [19] Powell J, Ozelo M, Pasi J i wsp. Safety, efficacy, and improved pharmacokinetics (PK) demonstrated in a phase 3 clinical trial of extended half-life recombinant FC fusion factor IX (B-LONG). *Haemophilia*. 2013;19:76-77.
- [20] Powell JS, Perry D, Baker RI i wsp. Analysis of clinical target joint bleeding on prophylactic regimens with recombinant Factor IX Fc fusion protein in patients with severe hemophilia B. *Haemophilia*. 2014;20:94.
- [21] Powell JS, Klamroth R, Ozelo M i wsp. Maintenance of hemostasis in subjects undergoing major surgery in the phase 3 A-long and B-long studies of recombinant factor VIII and factor IX Fc fusion proteins. *American Journal of Hematology*. 2014; 89(6): E92.
- [22] Windyga J, Ragni M. Pasi J i wsp. Subject-reported changes in physical activity during the B-long study of recombinant factor IX FC fusion protein (RFIXFC) for severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2015; 21:29.
- [23] Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P i wsp. Health-related quality of life data changes over time using Haem-A-QoL scores in the B-LONG clinical study of recombinant factor IX Fc fusion protein. *Haemophilia*. 2014; 20: 173.
- [24] Clinical Study Report. B-LONG: An Open-label, Multi-center Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects with Severe Hemophilia B. 2012.
- [25] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027364> (listopad 2016).
- [26] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014295-21/results> (listopad 2016).

Badanie B-YOND

- [27] Kulkarni R, Nolan B, Bennett CM i wsp. Clinical outcomes in children with hemophilia b treated long term with rFIXFc: Interim results of the b-yond extension study. *Blood*. 2015; 126(23): 1093-
- [28] Mahlangu J, ShapIQRo AD, Pasi KJ i wsp. Extended-interval prophylaxis with rfixfc in adults and adolescents with hemophilia B: Interim results of the B-yond extension study. *Blood*. 2015; 126(23): 1088.
- [29] Ozelo MC, Mahlangu J, Chan G i wsp. Perioperative management of hemostasis with recombinant fix FC fusion protein in subjects undergoing surgery in the B-YOND study. *Blood*. 2015; 126(23): 1083.
- [30] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003075-11/GB> (październik 2016).
- [31] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01425723> (listopad 2016).

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)

Badanie z randomizacją

- [32] Andreeva T, Zorenko VY, Davydkin I i wsp. Safety and efficacy of new nonacog alfa drug (Innonafactor) in prophylactic treatment in patients with severe and moderate hemophilia B. *Blood*. 2015; 126(23): 3532.
- [33] Davydkin I, Andreeva T, Zorenko VY i wsp. Safety and efficiency of new nonacog alfa drug in the treatment of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B. *Blood*. 2015; 126(23): 4690.
- [34] Valentino LA, Plushch O, Rusen L i wsp. A multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in subjects with hemophilia B. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9: 357.
- [35] Valentino LA, Rusen L, Elezovic I i wsp. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia*. 2014; 20(3): 398-406.
- [36] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364182> (październik 2016)
- [37] Rendo P, Barrette-Grischow MK, Smith L i wsp. Evaluation of two secondary prophylaxis regimens of recombinant factor ix(r-ix) in moderately severe to severe(FIX≤2%) hemophilia b patients. *Blood*. 2012; 120:21.
- [38] Rendo P, Smith L, Korth Bradley J i wsp. Evaluation of two secondary prophylaxis regimens of recombinant factor IX (r-fix) in moderately severe to severe (fix <2%) hemophilia B patients. *Haemophilia*. 2013; 19:20.

- [39] Lambert T , Recht M , Valentino LA , Powell JS i wsp. Reformulated BeneFix: Efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2007; 13(3): 233-243.

Prospektywne badania

- [40] Amano K, Fukutake K, Hanabusa H i wsp. Evaluation of the safety and efficacy of arecombinant Factor IX (nonacog alfa) in Japanese patients with hemophilia B-The second interim analysis of 304 patients in a post-marketing surveillance study. *Haemophilia*. 2014; 20: 22.
- [41] Suzuki T, Fukutake K, Amano K i wsp. Evaluation of the safety, efficacy of recombinant factor ix (nonacog alfa) in japanese patients with hemophilia B-interim result of post marketing surveillance study. *Blood*. 2012; 120(21).
- [42] Berntorp E, Keeling D, Makris M i wsp. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia*. 2012;18(4): 503-509.
- [43] Rendo P, Berntorp E. Safety of BeneFIXT« (nonacog alfa, recombinant human factor IX) for usual use in pediatric patients: Results from a prospective registry of European hemophilia B patients. *Pediatric Blood and Cancer*. 2010; 54(6): 811.
- [44] Rendo P, Berntorp E, Keeling DM i wsp. Safety of recombinant human factor IX, nonacog alfa, for usual use in pediatric patients: Results from a prospective registry of european hemophilia B patients. *Blood*. 2010; 116(21):
- [45] Laws HJ, Brondke H, Westfeld M i wsp. Non-interventional trial to assess the safety and efficacy of recombinant factor IX: Interim analysis of patients < 6 years. *Hamostaseologie*.2011; 31(1): A38.
- [46] Westfeld M, Pollmann H, Oldenburg J. Non-interventional trial to assess the safety and efficacy of treatment with recombinant factor IX: Interim analysis after two years of study duration. *Hamostaseologie*. 2010;30(1): A63.
- [47] Wu R, Wu X, Li G i wsp. The efficacy and safety of Benefix in severe and moderate Hemophilia children in China: A signal centre observation study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11: 1089-1090.
- [48] Yang R, Zhao Y, Wang X i wsp. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with haemophilia B. *Haemophilia*. 2012; 18(5): 374-378.
- [49] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00866606?sect=X30156#evnt>
- [50] Renchi Y, Zhao Y, Wang X i wsp. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with hemophilia B. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9.
- [51] Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A i wsp. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*. 2005; 105(2): 518-525.
- [52] Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ i wsp. Recombinant Factor IX Study Group. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood*. 2001; 98(13):3600-3606.
- [53] Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST i wsp. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIXT« prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia*.2010;16(3): 460-468.
- [54] Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K i wsp. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2016; 22(3):381-388.
- [55] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01335061> (listopad 2016).
- [56] Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K i wsp. Once-weekly prophylactic treatment versus on-demand treatment of nonacog alfa in patients with moderately severe to severe hemophilia B. *Blood*. 2014; 124(21).
- [57] Korth-Bradley JM, Rendo P, Smith L i wsp. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Nonacog Alfa in Previously Treated Patients with Moderately Severe to Severe Hemophilia B. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38(4): 936-944.

B. Badania o niższej wiarygodności

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc

Analizy na podstawie badań B-LONG

- [58] Auerswald G, Klamroth R, Miesbach W i wsp. Clinical evaluation of longer-lasting recombinant Factor IX Fc fusion protein in patients with haemophilia B. *Hamostaseologie*. 2013; 33(1): A8-A9.
- [59] Powell J, ShapIQRo A, Ragni M i wsp. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br.J.Haematol*. 2015; 168(1): 113-123.
- [60] Powell JS, Ozelo M, Ragni MV i wsp. Predicting fix activity in prophylaxis patients using recombinant fix FC fusion protein for treatment of bleeding episodes. *Blood*. 2014; 124:21.
- [61] Shapiro AD, Kulkarni R, Ozelo M, Windyga J, Pasi KJ, Perry DJ, Desai C, Mei B. Analysis of annualized bleeding rates and baseline characteristics in subjects with a 14-day or longer dosing interval in the phase 3 B-long study of recombinant factor IX Fc fusion protein. *American Journal of Hematology*. 2016;91(9):E406.
- [62] Hermans C, ShapIQRo A, Potts J i wsp. Recombinant factor IXFc fusion protein in severe haemophilia B: Association between fix activity and bleeding in B-LONG. *Haemophilia*. 2014; 20: 83.

Badania farmakokinetyczne rFIXFc vs rFIX

- [63] Luk A, Jiang H, Gust S i wsp. Clinical trial for long-lasting recombinant factor IX-FC (rFIXFc) in subjects with haemophilia B (B-LONG). *Haemophilia*. 2011; 17(2): 355.
- [64] Sommer JM, Driessler F, Luk A i wsp. Evaluation of whole-blood clotting activity of recombinant factor IX Fc fusion protein by ROTEM analysis in a multi-centre Phase III clinical trial. *Haemophilia*. 2014; 20(3):21.

Badania retrospektywne

- [65] Croteau SE, Holmes CE, Porter JC i wsp. Regional data supports need for uniform approach to Extended Half-Life (EHL) product transition. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13(2): 594.
- [66] Buckley BC, Hagberg B. Real-world dosing of rFVIII Fc and rFIX Fc in children with haemophilia. *American Journal of Hematology*. 2016;91(9):E419.

Badanie porównawcze

- [67] Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, i wsp. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thromb Haemost*. 2014; 112(5): 932-940

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)

- [68] Goldsmith JC, Phillips MD, Broder M i wsp. Clinical study comparing the factor IX recovery of a plasma derived and a recombinant factor IX concentrate (Mononine® vs. Benefix?) in previously treated subjects with moderate or severe hemophilia B [abstract]. *Blood*. 1999; 94:238a.
- [69] Hardewig J, Oldenburg J, Pollmann H i wsp. Four-year interim results of a non-interventional trial to assess the safety and efficacy of treatment with recombinant factor IX, BeneFIXT. *Haemophilia*. 2012; 18:24.
- [70] Ragni MV, Pasi KJ, White GC i wsp. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia*. 2002; 8(2):91-97.
- [71] Rothschild C, Trossaert M, Claeysens-Donadel S i wsp. Interim results (2-year) of a French non-interventional study to assess the long-term safety and efficacy of BeneFIX. *Haemophilia*. 2012; 18:23-24.
- [72] Rothschild C, Trossaert M, Claeysens-Donadel S i wsp. Interim results (3-year) of a French non-interventional study to assess the long-term safety and efficacy of BeneFIX. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11:428.
- [73] Poon MC, Lillcrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost*. 2002 Mar;87(3):431-5.

Analizy post hoc

- [74] Shafer F, Smith L, Vendetti N i wsp. Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy. *Haemophilia*. 2014; 20(3):349-353.
- [75] Korth-Bradley J , Smith L , Fuiman J and Rendo P. Pharmacokinetic (PK) and clinical data support for effectiveness of once-weekly recombinant coagulation factor IX (RFIX) dosing for prophylaxis in patients with moderately severe or severe hemophilia B [abstract]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 2015, 13 Suppl 2, 322.
- [76] Rendo P, Smith L, Lee HY, Shafer F. Nonacog alfa: an analysis of safety data from six prospective clinical studies in different patient populations with haemophilia B treated with different therapeutic modalities. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(8):912-918.

Badanie retrospektywne:

- [77] Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A wsp. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3): 494-499.

Opis przypadku

- [78] Guilcher GM, Scully MF, Harvey M i wsp. Treatment of intracranial and extracranial haemorrhages in a neonate with severe haemophilia B with recombinant factor IX infusion. *Haemophilia*. 2005; 11(4): 411-414.
- [79] Soto I, Vicente JM, Corte JR i wsp. Successful induction of immune tolerance with FIX recombinant in a patient with haemophilia B with inhibitor. *Haemophilia*. 2004; 10(4): 401-404.

C. Badania nieopublikowane

- [80] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392156> (listopad 2016).
- [81] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003629-27/GB> (listopad 2016)
- [82] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234310> (listopad 2016).
- [83] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02796222?term=rFIXFc+OR+Recombinant+Factor+IX+Fusion+Fc+Protein+OR+Alprolix&rank=8> (listopad 2016).

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwaEMA

- [84] Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix®
- [85] EPAR Alprolix® Streszczenie dla ogółu społeczeństwa.

HC

- [86] SBD Alprolix http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_alprolix_163614-eng.php (listopad 2016).

E. Opracowania (badania) wtórne**Przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim**

- [87] Iorio A., Krishnan S, Myren K i wsp. Factor consumption for prophylaxis and treatment of bleeding: Recombinant factor IX Fc fusion protein compared with conventional recombinant factor IX. *Value in Health*. 2015; 18(7): A660. – abstrakt konferencyjny
- [88] Iorio A, Krishnan S, Huynh L i wsp. IndIQRect comparison of the efficacy of recombinant factor IX Fc fusion protein and other factor IX products for prophylaxis: Simulating the effect of compliance on real-world effectiveness. *Value in Health*. 2014; 17(3): A230. – abstrakt konferencyjny
- [89] Iorio A, Krishnan S, Huynh L i wsp. An indIQRect comparison of the efficacy of prophylactic use of rFIXFc and other rFIX products and simulation of the effect of compliance on effectiveness. *Haemophilia*. 2014;20 (3):117-118.

- [90] Iorio A, Krishnan S, Myren K i wsp. IndIQRect comparisons of factor consumption, bleeding rates, and infusion frequencies during routine prophylaxis with recombinant factor IX FC fusion protein and other recombinant factor IX products. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13:324.

Przeglądy systematyczne z modelowaniem

- [91] Iorio A., Krishnan S, Myren K i wsp. Modeling the impact of potential differences in real-world adherence with extended-half-life vs. Conventional factor VIII and IX on bleeding. *Value in Health*. 2015; 18(7): A660-A661.

Przeglądy systematyczne

- [92] Mannucci PM, Mancuso ME. Investigational drugs for coagulation disorders. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2013;22(8): 945-953.
- [93] Mannucci PM. Half-life extension technologies for haemostatic agents. *Thromb.Haemost.* 2015;113(1): 165-176.
- [94] Wang M, Romín MT, Chowdary P i wsp. Physical activity in individuals with haemophilia and experience with recombinant factor VIII Fc fusion protein and recombinant factor IX Fc fusion protein for the treatment of active patients: a literature review and case reports. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2016.
- [95] Oladapo A, Ito D, Epstein J. Systematic review of clinical trials results assessing health-related quality of life in hemophilia patients receiving prophylaxis. *Haemophilia*. 2014; 20(3):173.
- [96] Valentino LA. Recombinant FIXFc: a novel therapy for the royal disease? *Expert Opin.Biol.Ther.* 2011; 11(10): 1361-1368.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc

- [97] Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW i wsp. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *Br.J.Haematol.* 2015; 169(6): 768-776.
- [98] Mancuso ME, Mannucci PM. Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias. *Drug Des Devel.Ther.* 2014; 8: 365-371.
- [99] Shapiro A. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13(9): 1287–1297.
- [100] Ducore JM, Miguelino MG, Powell JS. Alprolix (recombinant Factor IX Fc fusion protein): Extended half-life product for the prophylaxis and treatment of hemophilia B. *Expert Review of Hematology*. 2014;7 (5): 559-571.
- [101] Miguelino MG, Powell JS. Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half-life rFIXFc in the management of hemophilia B. *Patient Preference and Adherence*. 2014; 8: 1073-1083.
- [102] <https://clinicaltrials.gov/ct2/bye/rQoPWwoRrXS9-i-wudNgpQDxudhWudNzIXNiZip9Ei7ym67VZR0naRctSg4BA6h9Ei4L3BUgWwNG0it.> Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, Cheng G, Thompson AR, Goyal J, Tubridy KL, Peters RT, Dumont JA, Eewart D, Li L, Hallén B, Gozzi P, Bitonti AJ, Jiang H, Luk A, Pierce GF. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) dem
- [103] Shapiro AD, Ragni M, Valentino L, i wsp, Safety and prolonged biological activity following a single administration of a recombinant molecular fusion of native human coagulation factor IX and the Fc region of immunoglobulin G (IgG) (rFIXFc) to subjects with hemophilia B. *Haemophilia* 2010 16 SUPPL. 4 (30).
- [104] Chhabra ES, Konkle BA, Josephson NC i wsp. Identification of 13 previously unreported F9 gene mutations in hemophilia B subjects genotyped in the B-LONG clinical trial of rFIXFc. *Haemophilia*. 2014; 20:59
- [105] Diao L, Li S, Nestorov I i wsp. Population pharmacokinetic analysis of a longacting recombinant factor IX-FC fusion protein (RFIXFC) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2013(19): 33.
- [106] Diao L, Li S, Ludden T i wsp. Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in patients with haemophilia B. *Clin.Pharmacokinet.* 2014; 53(5): 467-477.

- [107] Li S, Diao L, Powell J i wsp. Clinical implications of population pharmacokinetics of rFIXFc in routine prophylaxis, control of bleeding and perioperative management for haemophilia B patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11: 358-359..
- [108] Jon Geske F, Sadeghi-Khomami A, Chaudhry HR i wsp. Assessment of recombinant factor IX-FC fusion protein (RFIXFC) clotting activity in plasma samples at canadian haemophilia treatment centres. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13: 316. Alprolix szerokie.
- [109] Kulkarni R, Liesner R, Fische RK i wsp. Clinical study program to evaluate long-lasting recombinant factor VIII and IX FC fusion factors for paediatric use. *Haemophilia*. 2013; 19: 32
- [110] Liesner R, Nolan B, Rangarajan S i wsp. Evaluation of safety and efficacy of long-lasting recombinant Factor VIII and IX Fc fusion proteins in haemophilia children. *Hamostaseologie*. 2013; 33(1): A30.
- [111] Drobic B, Hua Y, Babinchak T i wsp. Body mass index-dependent pharmacokinetic analysis of an investigational recombinant factor IX product, IB1001 (trenonacog alfa) and a commercial factor IX product, Nonacog Alfa (Benefix) in Hemophilia B patients. *Haemophilia*. 2014;20:13.
- [112] Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B; Mononine Study Group. Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia*. 2003 May;9(3):279-84.
- [113] Mannucci PM, Franchini M. Emerging drugs for hemophilia B. *Expert Opin.Emerg.Drugs*. 2014; 19(3): 407-414.
- [114] Wgite G, Shapiro A, Ragni M. i wsp. Clinical evaluation of recombinant factor IX Seminars in Hematology 1998 35:2 SUPPL. 2 (33-38).
- [115] Klukowska A., Zawilska K. Coagulation factor concentrates with prolonged half-life in haemophilia treatmentActa Haematologica Polonica 2015 46:4 (299-303).
- [116] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00716716> (listopad 2016).
- [117] Berntorp E, Astermark J, Baghaei F. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia*. 2012;18(2):158-65.
- [118] Coppola A, Franchini M, Makris M I wsp. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012; 18(3):e173-87.
- [119] Franchini M, Makris M, Santagostino E. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012;18(3):e164-72.
- [120] Jaffray J, Young G. Recent trial results in recombinant coagulation factors for the treatment of hemophilia B. *Clinical Investigation*. 2015; 5(2): 205-216.
- [121] Linderholm A., Chamow S.M. Immunoglobulin Fc- fusion proteins part 2: Therapeutic uses and clinical development. *BioProcess International* 2014 12:10.
- [122] Peters R. Prolonging the half-life of hemostatic factors via the neonatal FC receptor *Blood* 2013 122:21. Nie SR
- [123] Ewenstein BM , Joist JH , ShapIQRo A , Hofstra T , Leissing C , Seremetis S , Broder M , Mueller-Velten G and Schwartz BA Factor IX pharmacokinetics of a plasma-derived and a recombinant factor IX concentrate (Mononine® vs. Benefix™) in previously treated subjects with moderate or severe haemophilia B [abstract]. *Haemophila*. 2000; 6(4), 365.
- [124] Ewenstein BM , Joist JH , ShapIQRo A , Hofstra T , Leissing C , Seremetis S , Broder M and Schwartz BA Pharmacokinetic analysis of plasma-derived (mononine) and recombinant (benefix) factor IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Annals of hematology*, 2001, 80(Suppl 1), A16.
- [125] Martinowitz U, Shapiro A, Quon DV i wsp. Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: repeat pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis. *Haemophilia*. 2012;18(6):881-887.
- [126] HSC NIHR. Eftrenonacog alfa for haemophilia B (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2016 Issue 2. Original article:NIHR HSC. *Eftrenonacog alfa for haemophilia B*. BIQRmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), 2013.

- [127] Shapiro A, Pasi J, Gust S i wsp. Clinical evaluation of a novel, long-lasting recombinant FC fusion replacement factor (rFIXFc) in patients with severe hemophilia B. *American Journal of Hematology*. 2012; 87: S174.
- [128] Shapiro A, Pasi J, Gust S i wsp. Clinical evaluation of a novel, long-lasting recombinant Fc fusion replacement factor (rFIXFc) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2012 18 SUPPL. 1 (40).
- [129] Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL i wsp. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia*. 2015; 21(5): 578-584.
- [130] Wyrwich KW, Auguste P, von Maltzahn R i wsp. Psychometric evaluation of health-related quality of life assessments from the along and blong hemophilia clinical trias. *Blood*. 2013; 122(21):.
- [131] Chowdary P, Dasani H, Jones JAH, et al. Recombinant factor IX (Benefix) by adjusted continuous infusion: a study of stability, sterility, and clinical experience. *Hemophilia*. 2001;7:140–145.
- [132] De Pietri L, Masetti M, Montalti R i wsp. Use of Recombinant Factor IX and Thromboelastography in a Patient With Hemophilia B Undergoing Liver Transplantation: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40(6): 2077-2079.
- [133] Hewson ID, Makhmalloaf P. Management of thIQrd molar removal with a single dose of recombinant Factor IX (Benefix) and local measures in severe haemophilia B. *Aust.Dent.J.* 2010; 55(3): 322-324.
- [134] Cao X., Chen Y, Sun D. Using BeneFIX for low-dose surgical prevention in a Chinese patient with hemophilia B: A case report. *Haemophilia*. 2014; 20:12.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [135] CHPL BeneFIX.
- [136] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji www.aotm.gov.pl (październik 2016 rok).
- [137] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [138] Rozporządzenie Ministra Zdrowia, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (listopad 2016).
- [139] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [140] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Alprolix® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp.k.
- [141] Program lekowy B15. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67).
- [142] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, wrzesień 2016.
- [143] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [144] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (listopad 2016).
- [145] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1013.
- [146] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 10.
- [147] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.
- [148] Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zaburzenia hemostazy. W.: Gajewski P. [red]. *Interna Szczeklika* 2014. 1754–1760.
- [149] Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018. Warszawa 2014.
- [150] Windyga J. Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematologica Polonica* 2010; 41(2): 183–199.
- [151] Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia – Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematologica Polonica* 2008; 39(3): 537–564.
- [152] Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia – Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematologica Polonica* 2016; 47: 86-114.
- [153] Analiza weryfikacyjna Agencji. Nr: AOTM-OT-4351-27/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku BeneFIX®.

- [154] *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)*: Anderson JAM, Brewer A, Creagh D. i wsp. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *British Dental Journal* 2013; 215: 497–504.
- [155] *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)*: Collins PW, Chalmers E, Hart DP. i wsp. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *Br J Haematol* 2013; 160: 153–170.
- [156] *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)*. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011; 154: 208-215.
- [157] *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)*: Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008; 14: 671–684.
- [158] MASAC Recommendations Concerning Products Licensed For The Treatment Of Hemophilia And Other Bleeding Disorders (Revised February 2016).
- [159] Canadian Hemophilia Society (CHS) <http://www.hemophilia.ca/en/bleeding-disorders/hemophilia-a-and-b/the-treatment-of-hemophilia/factor-replacement-therapy/> oraz <http://www.hemophilia.ca/en/bleeding-disorders/hemophilia-a-and-b/the-treatment-of-hemophilia/other-treatments/> (czerwiec 2016).
- [160] National Blood Authority (NBA): Bywood P, Newton S, Mundy L. i wsp. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. NBA 2006.
- [161] Haemophilia Foundation Australia (HFA): Haemophilia.
- [162] Haemophilia Foundation of New Zealand (HFNZ): Management of Haemophilia. HFNZ 2005 (update 2006).
- [163] Nordic Hemophilia Council guideline working group. 23 June, 2015.
- [164] WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Haemophilia; Epub 6 JUL 2012. Updated August 2014 <http://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines> (czerwiec 2016).
- [165] European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD): Colvin Bt, Astermark J, Fischer K. i wsp. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14: 361–374.
- [166] <http://www.thbdf.org/index.php/about-blood-disorders/hemophilia> (październik 2016).
- [167] Rudowski WJ, Scharf R, Ziemiński JM. Is major surgery in hemophiliac patients safe? *World Journal of Surgery* 1987; 11: 378–386.
- [168] Quon DV, Logan L. Safety and efficacy of plasma-derived coagulation factor IX concentrate (AlphaNine(R) SD) in patients with haemophilia B undergoing surgical intervention: a single institution retrospective analysis. *Haemophilia* 2011; 17: e196–e201.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania analizowanej interwencji (rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa) oraz komparatora (nonakog alfa) w leczeniu chorych na hemofilię B.....	35
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6] oraz B-YOND [27]–[31].....	41
Tabela 3. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].....	43

Tabela 4. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień (ABR); populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	43
Tabela 5. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień; populacja dzieci do 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG KIDS [1]–[6].	44
Tabela 6. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem odpowiedzi na wstrzyknięcie leku w przypadku wystąpienia krwawienia, populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	45
Tabela 7. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem ogólnej oceny odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia przeprowadzanej przez lekarza, populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	47
Tabela 8. Roczne zużycie oraz średnia tygodniowa dawka i średnia przerwa pomiędzy dawkami rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w zależności od przyczyny wstrzyknięcia leku, populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	47
Tabela 9. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem: czasu od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia samoistnego krwawienia, liczby wstrzyknięć eftrenonakogu alfa potrzebnych do opanowania krwawienia i całkowitej dawki eftrenonakogu alfa potrzebnej do opanowania krwawienia; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	48
Tabela 10. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem poziomu aktywności fizycznej; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	49
Tabela 11. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w zależności od zmiany poziomu aktywności fizycznej; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	49
Tabela 12. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Hemo-Sat; populacja dzieci <12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	50
Tabela 13. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); populacja dzieci < 12. roku życia z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	51
Tabela 14. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc w porównaniu do czynnika krzepnięcia IX stosowanego przed rozpoczęciem badania; populacja w wieku <6 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	51
Tabela 15. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc w porównaniu do czynnika krzepnięcia IX stosowanego przed rozpoczęciem badania; populacja w wieku od 6 do <12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	52
Tabela 16. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja w wieku od 6 do <12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-YOND [27]–[31].	53
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa): ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>); populacja w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	53
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa): nieciężkie zdarzenia niepożądane; populacja w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie KIDS B-LONG [1]–[6].	54
Tabela 19. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	58

Tabela 20. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	60
Tabela 21. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem redukcji rocznego wskaźnika krwawień w zależności od rodzaju stosowanego wcześniej leczenia; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	62
Tabela 22. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem rozwoju hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	63
Tabela 23. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem odpowiedzi na leczenie; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	63
Tabela 24. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem zużycia eftrenonakogu alfa, dawkowania oraz odstępów między kolejnymi wstrzyknięciami leku; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	64
Tabela 25. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem liczby dni od ostatniego wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa do wystąpienia krwawienia; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	65
Tabela 26. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć oraz całkowitej dawki eftrenonakogu alfa koniecznych do opanowania krwawienia; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	65
Tabela 27. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem aktywności fizycznej pacjentów; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	67
Tabela 28. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL; populacja w wieku > 17 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	68
Tabela 29. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem tygodniowego zużycia czynnika krzepnięcia IX w porównaniu do rekombinowanych czynników krzepnięcia IX stosowanych przed rozpoczęciem badania w ramach profilaktyki; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	71
Tabela 30. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pod względem wskaźnika ABR u pacjentów ze stawami docelowymi; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, pacjenci u których występowały stawy docelowe, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	73
Tabela 31. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) oraz czynnika krzepnięcia IX stosowanego przed rozpoczęciem badania; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	74
Tabela 32. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w leczeniu okołoperacyjnym; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B poddana dużym zabiegom chirurgicznym, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	75
Tabela 33. Skuteczność kliniczna czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-YOND [27]–[31].	77
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); nieukończenie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego; zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	78

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	80
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); potencjalnie klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych-hematologia i biochemia krwi; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	80
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa); istotne klinicznie nieprawidłowości lub istotna zmiana względem wartości początkowych w zakresie parametrów życiowych; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	82
Tabela 38. Zmiana parametrów krzepnięcia po podaniu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) i rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (produkt leczniczy BeneFIX®); populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	82
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w leczeniu okołoperacyjnym; populacja w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B poddana dużym zabiegom chirurgicznym, analizowana w badaniu o akronimie B-LONG [7]–[26].	84
Tabela 40. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [47], [51] i [53].	88
Tabela 41. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja w wieku ≤ 15 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [47].	89
Tabela 42. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem częstości krwawień w zależności od stosowanego schematu leczenia profilaktycznego; populacja w wieku < 6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].	90
Tabela 43. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem odsetka pacjentów bez krwawień; populacja w wieku < 6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].	91
Tabela 44. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć leku potrzebnych do opanowania krwawienia oraz odpowiedzi na wstrzyknięcie leku w przypadku krwawienia; populacja w wieku < 6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].	91
Tabela 45. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć leku/pacjenta oraz dawki leku na jedno wstrzyknięcie; populacja w wieku < 6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].	92
Tabela 46. Ekspozycja pacjentów na nonakog alfa w zależności od stosowanego schematu leczenia; populacja pacjentów w wieku ≤ 14 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].	93
Tabela 47. Skuteczność kliniczna nonakogu alfa pod względem liczby krwawień w trakcie leczenia doraźnego; populacja pacjentów w wieku ≤ 14 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].	93
Tabela 48. Skuteczność kliniczna nonakogu alfa pod względem odpowiedzi na wstrzyknięcie nonakogu alfa; populacja pacjentów w wieku ≤ 14 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].	93
Tabela 49. Skuteczność kliniczna nonakogu alfa pod względem liczby krwawień w trakcie leczenia profilaktycznego; populacja pacjentów w wieku ≤ 14 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].	94
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja w wieku < 6 lat z ciężką hemofilią B, analizowana w badaniu [53].	95
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≤ 14 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w ramach badania [51].	96
Tabela 52. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [32]–[33], [34]–[38] i [39].	101

Tabela 53. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [40]-[41], [42]-[44], [45]-[46], [48]-[50], [52], [54]-[56], [57].....	106
Tabela 54. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [32]-[33].	108
Tabela 55. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [34]-[38].	109
Tabela 56. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień w zależności od miejsca i typu krwawienia; populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [34]-[38].	110
Tabela 57. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [34]-[38].	110
Tabela 58. Ekspozycja pacjentów na reformowaną wersję nonakogu alfa w zależności od stosowanego schematu leczenia; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].	111
Tabela 59. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby krwawień i odpowiedzi na pierwsze wstrzyknięcie leku; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].	111
Tabela 60. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby krwawień w trakcie rutynowej profilaktyki; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia, analizowana w badaniu [39].	112
Tabela 61. Skuteczność kliniczna rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].	113
Tabela 62. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa)-wersja oryginalna i reformowana; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].	114
Tabela 63. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja w wieku >6 lat z łagodną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [48]-[50].	115
Tabela 64. Ekspozycja pacjentów i dawkowanie nonakogu alfa w zależności od stosowanego schematu leczenia; populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].	116
Tabela 65. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) w ramach leczenia doraźnego krwawień; populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].	117
Tabela 66. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) w ramach rutynowego leczenia profilaktycznego; populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].	118
Tabela 67. Schemat dawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].	118
Tabela 68. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].	119
Tabela 69. Dawkowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]-[56].	120

Tabela 70. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień; populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]–[56].	121
Tabela 71. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem rocznego wskaźnika krwawień w zależności od ich typu i lokalizacji; populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]–[56].	121
Tabela 72. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem liczby wstrzyknięć potrzebnych do opanowania krwawienia oraz odpowiedzi na leczenie w trakcie leczenia doraźnego; populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]–[56].	122
Tabela 73. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) stosowanego w ramach leczenia doraźnego; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [57].	124
Tabela 74. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) stosowanego w ramach leczenia profilaktycznego; populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [57].	124
Tabela 75. Profil farmakokinetyczny rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [57].	125
Tabela 76. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) pod względem zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (ang. <i>teratment emergent adverse event</i> ; TEAE) występujących u co najmniej 5% pacjentów; populacja z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [34]–[38].	126
Tabela 77. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [39].	127
Tabela 78. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); ciężkie zdarzenia/działania niepożądane i zdarzenia o szczególnym znaczeniu, populacja obejmująca dzieci i dorosłych z hemofilią B, analizowana w badaniu [42]–[44].	128
Tabela 79. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, populacja obejmująca dzieci i dorosłych z hemofilią B, analizowana w badaniu [48]–[49].	130
Tabela 80. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 4-56 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, analizowana w badaniu [52].	131
Tabela 81. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [54]–[56].	131
Tabela 82. Profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa); populacja pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B, analizowana w badaniu [57].	133
Tabela 83. Charakterystyka wspólnych punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa) oraz komparatora (nonakog alfa) uwzględnionych w opracowanym zestawieniu danych, populacja pacjentów w wieku do 14. roku życia z hemofilią B.	135
Tabela 84. Zestawienie danych dotyczących skuteczności klinicznej dla interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa) oraz komparatora (nonakog alfa) w zakresie wspólnych punktów końcowych, populacja pacjentów w wieku do 14. roku życia z hemofilią B.	135
Tabela 85. Zdarzenia/działania niepożądane zgłaszane dla produktu ALPROLIX® w badaniach klinicznych [84].	143
Tabela 86. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) oraz komparatora – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię typu B.	184

Tabela 87. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) oraz komparatora – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię typu B. (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2016 rok).....	185
Tabela 88. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2016 rok).....	187
Tabela 89. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w leczeniu chorych na hemofilię B.....	194
Tabela 90. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.....	196
Tabela 91. Charakterystyka populacji włączonej do badania B-LONG KIDS [1]–[6].....	216
Tabela 92. Charakterystyka populacji włączonej do badania B-LONG [7]–[26].....	218
Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonej do badania Valentino i wsp. 2014 [34]–[38].....	219
Tabela 94. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lambert i wsp. 2007 [39].....	220
Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonej do badania Berntrop i wsp. 2014 [42]–[44].....	220
Tabela 96. Charakterystyka populacji włączonej do badania Laws i wsp. 2011 [45]–[46].....	222
Tabela 97. Charakterystyka populacji włączonej do badania Wu i wsp. 2013 [47].....	222
Tabela 98. Charakterystyka populacji włączonej do badania Yang i wsp. 2012 [48]–[50].....	223
Tabela 99. Charakterystyka populacji włączonej do badania Shapiro i wsp. 2005 [51].....	223
Tabela 100. Charakterystyka populacji włączonej do badania Roth i wsp. 2001 [52].....	224
Tabela 101. Charakterystyka populacji włączonej do badania Monahan i wsp. 2010 [53].....	225
Tabela 102. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kavakli i wsp. 2015 [54]–[56].....	226
Tabela 103. Charakterystyka populacji włączonej do badania Korth-Bradley i wsp. 2016. [57].....	226
Tabela 104. Charakterystyka populacji włączonej do badania Powell 2015 [59].....	227
Tabela 104. Charakterystyka populacji włączonej do badania Buckley i wsp. 2016 [66].....	228
Tabela 105. Charakterystyka populacji włączonej do badania Goldsmith i wsp. 1999 [67].....	228
Tabela 106. Charakterystyka populacji włączonej do badania Herdewig i wsp. 2012 [68].....	228
Tabela 107. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ragni i wsp. 2002 [69].....	228
Tabela 108. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rothschild i wsp. 2013 [71]; Rothschild i wsp. 2012 [70].....	230
Tabela 109. Charakterystyka populacji włączonej do badania Poon i wsp. 2002 [72].....	230
Tabela 108. Charakterystyka populacji włączonej do badania Shafer i wsp. 2014 [73].....	230
Tabela 108. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rendo i wsp. [76].....	231
Tabela 110. Charakterystyka populacji włączonej do badania Recht i wsp. 2011 [76].....	231
Tabela 111. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania eftrenonakogu alfa u pacjentów z hemofilią B [79]–[82].....	233
Tabela 112. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania eftrenonakogu alfa-rFIXFc u pacjentów z hemofilią B.....	235
Tabela 113. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania nonakogu alfa – rFIX u pacjentów z hemofilią B.....	237
Tabela 114. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących porównania profili farmakokinetycznych eftrenonakogu alfa (rFIXFc) i nonakogu alfa (rFIX) u pacjentów z hemofilią B.....	241
Tabela 115. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.....	242
Tabela 116. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Andreeva i wsp. 2015 [32]–[33].....	249
Tabela 117. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Valentino i wsp. 2014 [34]–[38].....	249
Tabela 118. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Lambert i wsp. 2007 [39].....	250
Tabela 119. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [7]–[26] i [27]–[31].....	251

Tabela 120. Ocena jakości badań Kids B-LONG [1]–[6] i Amano i wsp. 2014 [40]–[41] (abstrakty konferencyjne) zgodnie z kryteriami NICE [143].	253
Tabela 121. Ocena jakości badań Berntrop i wsp. 2012 [42]–[44] i Laws i wsp. 2011[45]–[46] (abstrakty konferencyjne) zgodnie z kryteriami NICE [143].	253
Tabela 122. Ocena jakości badań Wu i wsp. 2013 [47] (abstrakt konferencyjny) i Yang i wsp. 2012 [48]–[50] zgodnie z kryteriami NICE [143].	254
Tabela 123. Ocena jakości badań Shapiro i wsp. 2005 [51] i Roth i wsp. 2001 [52] zgodnie z kryteriami NICE [143].	254
Tabela 124. Ocena jakości badań Kavakli i wsp. 2016 [54]–[56] i Korth-Bradley i wsp. 2016 [57] zgodnie z kryteriami NICE [143].	254
Tabela 125. Ocena jakości badań Monahan i wsp. 2011 [53] i Herdewig i wsp. 2012 [68] zgodnie z kryteriami NICE [143].	255
Tabela 126. Ocena jakości badań Ragni i wsp. 2002 [69], Rothschild i wsp. 2013 [70]–[71] (abstrakty konferencyjne) i Poon i wsp. 2002 [72] zgodnie z kryteriami NICE [143].	255
Tabela 127. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [86] i Iorio i wsp. 2014 (abstrakt konferencyjny) [87]–[88] w skali AMSTAR.	256
Tabela 128. Ocena jakości metodologii przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [89] i przeglądu systematycznego z modelowaniem Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [90] w skali AMSTAR.	257
Tabela 129. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Mannucci i wsp. 2013 [91] Mannucci i wsp. 2015 [92] w skali AMSTAR.	257
Tabela 130. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Wang i wsp. 2016 [93] i Oladapo i wsp. 2014 (abstrakt konferencyjny) [94] w skali AMSTAR.	258
Tabela 131. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Valentino i wsp. 2011 [95] w skali AMSTAR.	258
Tabela 132. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	259
Tabela 133. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	260
Tabela 134. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [136].	260
Tabela 135. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	261
Tabela 136. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [143].	261
Tabela 137. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [144], [145].	262
Tabela 138. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	263
Tabela 139. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	263
Tabela 140. Formularz ekstrakcji danych z badań.	263

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B.	189
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) względem rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B.	190
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B.	191

Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B. 192

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eftrenonakogu alfa – produktu leczniczego Alprolix® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci (w wieku do 18. roku życia) z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [136] i *Cochrane Collaboration* [137] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [138]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2. osoby (M.G., J.K.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 10.11.-14.11.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2016). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę publikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej. Wyszukiwania dla badań pierwotnych nie ograniczono do populacji dzieci wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi jak również do stopnia nasilenia hemofilii B; badania odpowiadające analizowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji.

Tabela 86. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) oraz komparatora – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię typu B.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(Hemophilia OR Haemophilia OR Haemophilia B OR Hemophilia B OR Haemophilia Bs OR Hemophilia Bs OR Factor IX Deficiencies OR Factor IX Deficiency OR F9 Deficiency OR F9 Deficiencies OR Plasma Thromboplastin Component Deficiency OR blood clotting factor 9 deficiency OR blood clotting factor ix deficiency OR congenital blood clotting factor 9 deficiency OR congenital blood clotting factor ix deficiency OR congenital clotting factor 9 deficiency OR Hemophilia B Leyden OR Christmas Disease)</i>
AND	
Technologia wnioskowana (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc)	<i>(eftrenonacogum alfa OR eftrenonacog alfa OR eftrenonacog alpha OR Alprolix OR rFIXFc OR rFXFc protein OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Recombinant Factor 9 Fusion Fc Protein)</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa)	<i>(nonakog alfa OR nonacog alpha OR BeneFIX OR coagulation factor IX (recombinant) OR human coagulation factor IX (recombinant) OR recombinant coagulation factor ix)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zależano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 87. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) oraz komparatora – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię typu B. (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2016 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	(Hemophilia OR Haemophilia OR Haemophilia B OR Hemophilia B OR Haemophilia Bs OR Hemophilia Bs) ^{1,3} (‘hemophilia’/exp OR hemophilia OR ‘haemophilia’/exp OR haemophilia OR ‘haemophilia’/exp OR haemophilia AND b) OR (‘hemophilia’/exp OR hemophilia AND b) OR (‘haemophilia’/exp OR haemophilia AND bs) OR (‘hemophilia’/exp OR hemophilia AND bs)) ²	26 031	40 083	926
#2	(Factor IX Deficiencies OR Factor IX Deficiency OR F9 Deficiency OR F9 Deficiencies) ^{1,3} (factor AND ix AND deficiencies OR (factor AND ix AND deficiency) OR (f9 AND deficiency) OR (f9 AND deficiencies)) ²	5 096	1 782	58
#3	(Plasma Thromboplastin Component Deficiency OR blood clotting factor 9 deficiency OR blood clotting factor ix deficiency OR congenital blood clotting factor 9 deficiency OR congenital blood clotting factor ix deficiency OR congenital clotting factor 9 deficiency) ^{1,3} (plasma AND thromboplastin AND component AND deficiency OR (blood AND clotting AND factor AND 9 AND deficiency) OR (blood AND clotting AND factor AND ix AND deficiency) OR (congenital AND blood AND clotting AND factor AND 9 AND deficiency) OR (congenital AND blood AND clotting AND factor AND ix AND deficiency) OR (congenital AND clotting AND factor AND 9 AND deficiency)) ²	7 232	7 031	110
#4	(Hemophilia B Leyden OR Christmas Disease) ^{1,3} (hemophilia AND b AND leyden OR (christmas AND disease)) ²	4 574	801	25
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4 ^{1, 2, 3}	29 092	45 320	1 039
Technologia wnioskowana (eftrenonakog alfa)				
#6	(eftrenonacogum alfa OR eftrenonacog alfa OR eftrenonacog alpha) ^{1,3} (eftrenonacogum AND alfa OR (eftrenonacog AND alfa) OR (eftrenonacog AND alpha)) ²	20 947	2	1
#7	Alprolix ^{1,2,3}	3	32	0
#8	(rfixfc OR rfixfc protein OR recombinant factor ix fusion fc protein OR recombinant factor 9 fusion fc protein) ^{1,3} (rfixfc OR (rfixfc AND protein) OR (recombinant AND factor AND ix AND fusion AND fc AND protein) OR (recombinant AND factor AND 9 AND fusion AND fc AND protein)) ²	158	457	26
#9	#6 OR #7 OR #8 ^{1, 2, 3}	21 106	480	27
Komparator (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX [nonakog alfa])				
#10	(nonacog alfa OR nonacog alpha) ^{1,3} (nonacog AND alfa OR (nonacog AND alpha)) ²	11	45	8
#11	(BenefIX) ^{1,3} ‘benefix’/exp OR benefix ²	34	1 037	13
#12	(coagulation factor IX (recombinant) OR human coagulation factor IX (recombinant) OR recombinant coagulation factor ix) ^{1,3} (coagulation AND factor AND ix AND recombinant OR human AND coagulation AND factor AND ix AND recombinant OR recombinant AND coagulation AND factor AND ix) ²	1 533	798	56
#13	#10 OR #11 OR #12 ^{1, 2, 3}	1 538	1 618	71
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana (ogólnie)				
#14	#5 AND #9	181	197	9

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana (opracowania wtórne)				
#15	#14*	37	7	2
#16	#15^	36	7	-
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana (badania pierwotne dotyczące efektywności klinicznej i praktycznej)				
#17	#14**	63	183	7
#18	#17^	58	183	-
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana AND komparator (nonakog alfa)				
#19	#14 AND #13	46	79	0
#20	#19**	13	74	-
#21	#20^	12	74	-
Problem zdrowotny (populacja) AND komparator (szerokie wyszukiwanie – badania pierwotne)				
#22	#5 AND #13**	144	1 082	32
#23	#22^	137	1 039	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; Word variations have been searched. **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched; ^publikacje w językach: English, German, French, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne oraz dwa pierwotne otwarte badania kliniczne (B-LONG KIDS i B-LONG) dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B, jak również 1. badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) badań B-LONG KIDS i B-LONG – badanie B-YOND. Nie odnaleziono żadnych badań zarówno randomizowanych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano by efektywność kliniczną eftrenonakogu alfa w bezpośrednim porównaniu do nonakogu alfa. Przeprowadzono ponowny przegląd medycznych baz danych w celu odnalezienia wiarygodnych badań klinicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (eftrenonakog alfa) oraz komparatora (nonakog alfa) w analizowanym wskazaniu i umożliwiającących przeprowadzenie porównania pośredniego ich efektów klinicznych. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 13 pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora - nonakogu alfa. Ze względu na brak wspólnego komparatora w odszukanych badaniach nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między ocenianymi interwencjami.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 88. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2016 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	4
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	82
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	270
		<i>Alprolix</i>	38
Health Canada (HC)	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	10
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	0
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	10
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	240
Trip Database	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	30
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>rFIXFc OR rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX Fc OR Alprolix</i>	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	26
clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>rFIXFc OR Recombinant Factor IX Fusion Fc Protein OR Alprolix</i>	4

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

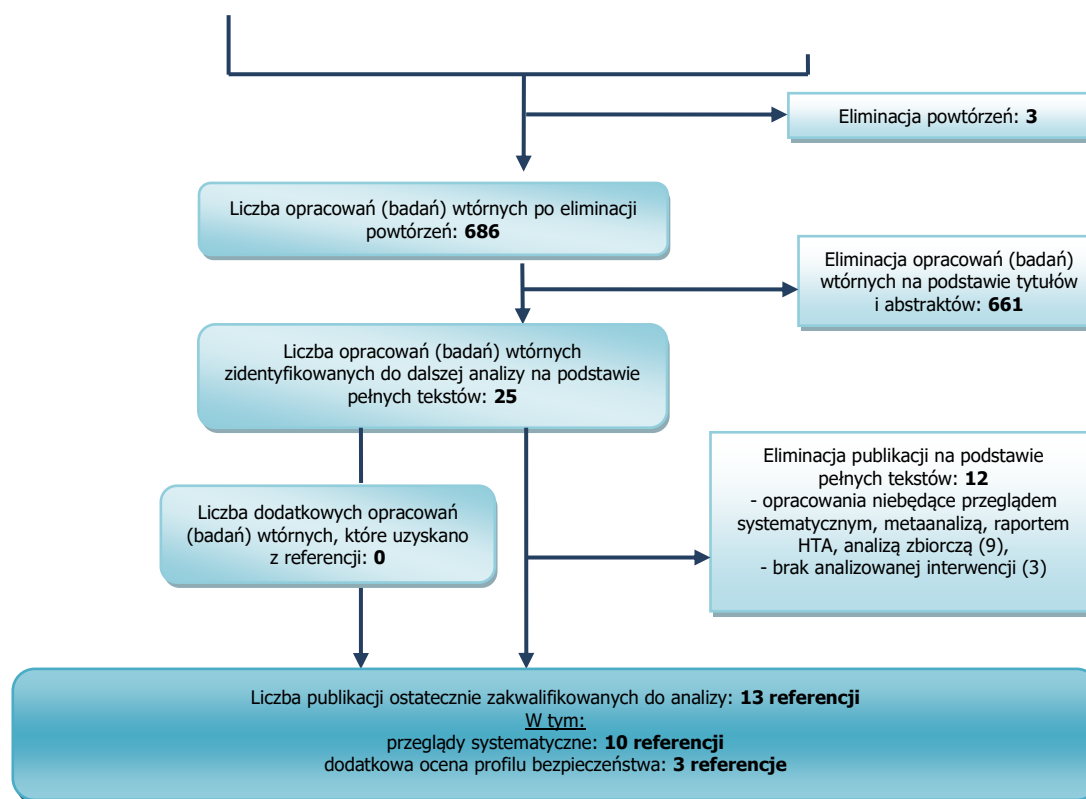
14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Ogólna liczba zidentyfikowanych opracowań (badań) wtórnych w głównych medycznych bazach danych: **45**
 W tym:
 PubMed – **36**; Embase – **7**; Cochrane – **2**

Ogólna liczba zidentyfikowanych opracowań (badań) wtórnych z dodatkowych źródeł: 644
 W tym:
 w dodatkowych bazach danych:
 $4+0+82+270+38+10+0+0+0+0+10+0+0+240=52$
8
 od Zamawiającego: **0**



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilią B.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 11 opracowań (badań) wtórnych opisanych w 12 referencjach:

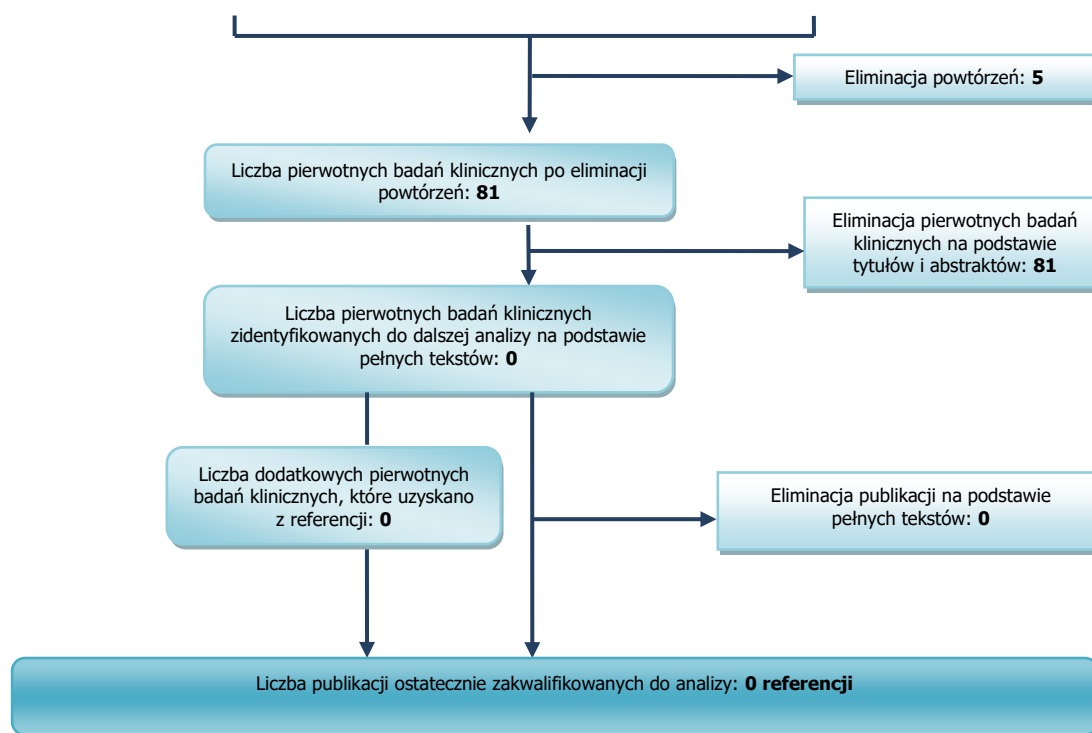
- 5 przeglądów systematycznych: [92], [93], [94], [95], [96];
- 3 przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim (opisane w 4 referencjach): [87], [88]-[89], [90];
- 1 przegląd systematyczny z zastosowaniem modelowania: [91],
- 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix® [84], Streszczenie EPAR [85], raport *Health Canada* [86]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora

Ogólna liczba zidentyfikowanych pierwotnych badań klinicznych w głównych medycznych bazach danych: **86**
W tym:
PubMed – **12**; Embase – **74**; Cochrane – **0**

189

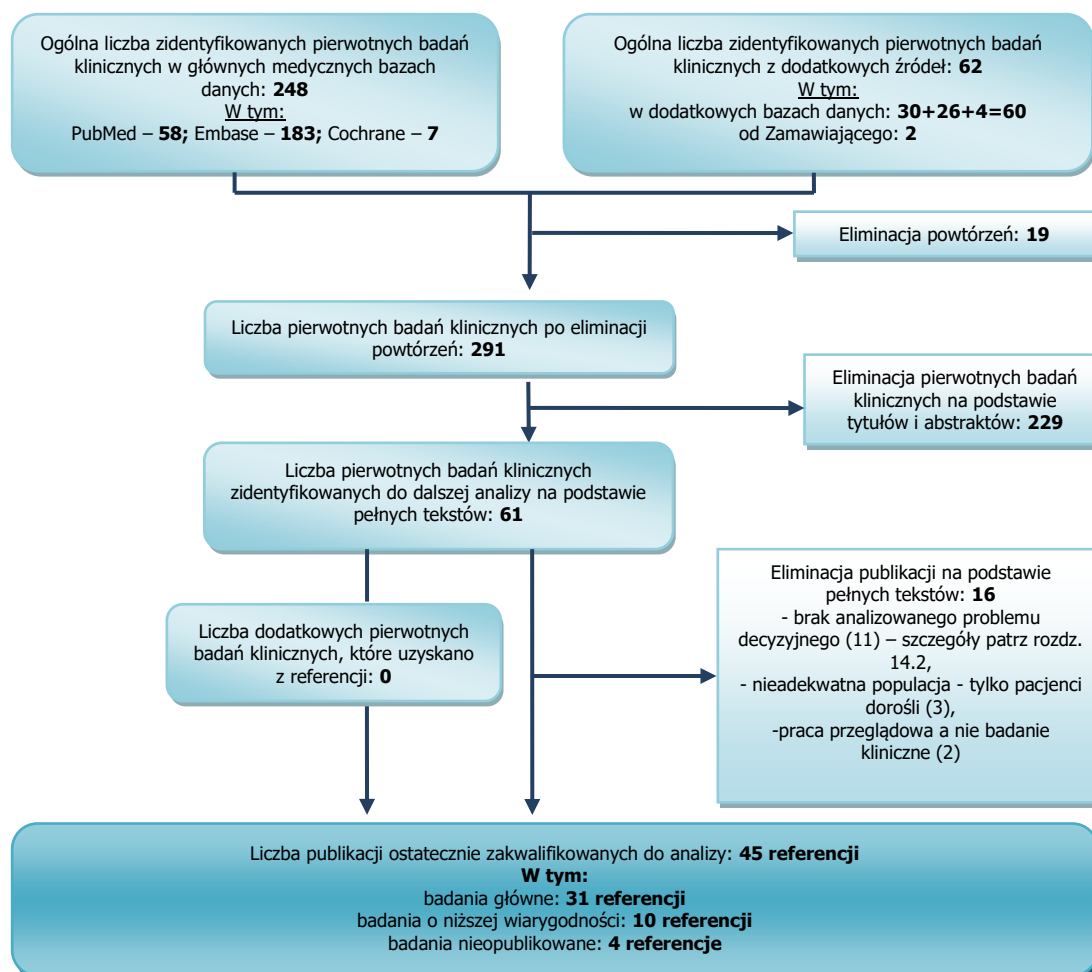
Ogólna liczba zidentyfikowanych pierwotnych badań klinicznych z dodatkowych źródeł: **0**
W tym:
w dodatkowych bazach danych od Zamawiającego: **0**



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) względem rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania analizowanej interwencji (eftrenonakog alfa) i komparatora (nonakog alfa).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej technologii wnioskowanej



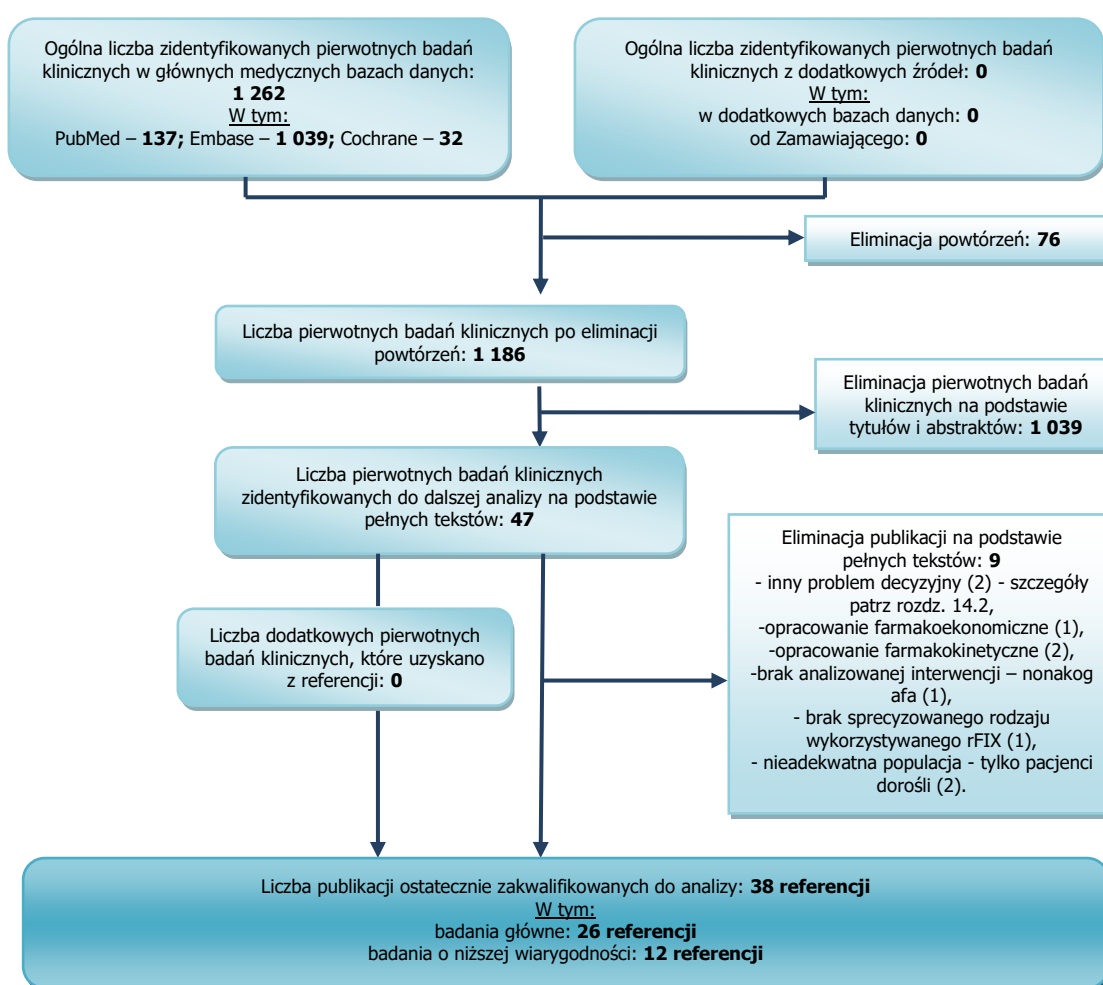
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (efrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilią B.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 16 pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej eftrenonakogu alfa, opisanych w 43 referencjach:

- 2 badania prospektywne eksperymentalne: B-LONG KIDS [1]–[6] opisane w 6 referencjach i badanie B-LONG [7]–[26] opisane w 20 referencjach,
- 1 badanie stanowiące przedłużoną fazę (ang. *extension study*) badań B-LONG KIDS i B-LONG – badanie B-YOND [27]–[31] opisane w 5 referencjach,
- 10 badań o niższej wiarygodności:
 - 5 analiz przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania B-LONG dotyczącego eftrenonakogu alfa (rFIXFc): [58], [59], [60], [61], [62];

- 2 analizy farmakokinetyczne porównujące eftrenonakog alfa (rFIXFc) vs nonakog alfa (rFIX): [63], [64];
- 2 badania retrospektywne opisowe: [65], [66],
- 1 porównawcze badanie terenowe dotyczące oceny przydatności dostępnych jednostopniowych testów krzepliwości oraz narzędzi wykorzystywanych do ceny aktywności rFIXFc w próbkach krwi [67],
- 3 badania nieopublikowane opisane w 4 referencjach [80], [81]–[82], [83].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej komparatora – nonakog alfa



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (nonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz

powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 24 pierwotne badania kliniczne opisane w 38 referencjach:

- 3 badania z randomizacją [32]–[33], [34]–[38], [39] opisane w 8 referencjach,
- 4 badania prospektywne opisowe: [40]–[41], [42]–[44], [45]–[46], [47], opisane w 8 referencjach;
- 6 badań eksperymentalnych jednoramiennych: [48]–[50], [51], [52], [53], [54]–[56], [57], opisanych w 10 referencjach;
- 11 badań o niższej wiarygodności opisanych w 12 referencjach:
 - 1 badanie retrospektywne z grupą kontrolną [77];
 - 2 badania prospektywne eksperymentalne – [68] (dotyczące profilu farmakokinetycznego nonakogu alfa) i [70] (badanie omówione w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności ponieważ w badaniu brali udział pacjenci niezależnie od nasilenia choroby, a samo badanie dotyczyło jedynie leczenia okołoperacyjnego a nie profilaktyki krwawień);
 - 3 badania prospektywne opisowe opisane w 4 referencjach [69], [71]–[72], [73] (badanie oceniające bezpieczeństwo nonakogu alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) po wprowadzeniu leku do obrotu);
 - 3 analizy post-hoc badań dotyczących nonakogu alfa (rFIX): [74]; [75], [76];
 - 2 opisy przypadku [78], [79].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w połączeniu z innymi lekami,
- w których rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) podawano wyłącznie pacjentom w wieku powyżej 18. roku życia,
- które dotyczyły badań:
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,

- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 89. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w leczeniu chorych na hemofilii B.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą, raportem HTA, analizą zbiorczą	Mahdi 2015 [97]; Mancuso 2014 [98]; Shapiro 2013 [99]; Mannucci 2014 [113]; Klukowska 2015 [115]; Jaffray 2015 [120]; Linderholm 2014 [121]; Peters 2013 [121]; HSC NIHR 2013 [126]
Opracowania wtórne, w których nie uwzględniono badań dotyczących analizowanej interwencji (eftrenonakog alfa)	Berntorp 2012 [117]; Coppola 2012 [118]; Franchini 2012 [118]
Opracowanie stanowiące pracę przeglądową, a nie badanie dotyczące efektywności klinicznej analizowanej interwencji	Ducore 2014 [100]; Miguelino 2014 [100]
Pacjenci dorośli - brak analizowanej populacji (badania dotyczące analizowanej interwencji)	Shapiro 2012 [101]; NCT00716716 [116]; Shapiro 2010 [103]
Pacjenci dorośli - brak analizowanej populacji (badania dotyczące komparatora)	Hewson 2010 [133]; Cao 2014 [134]
Inny problem decyzyjny – analiza rodzaju mutacji występującej u pacjentów biorących udział w badaniu B-LONG, nie przedstawiono żadnych wyników dotyczących eftrenonakogu alfa	Chhabra 2014 [104]
Inny problem decyzyjny – modelowanie farmakokinetyczne przeprowadzona na podstawie wyników z badania B-LONG	Diao 2013 [105]; Diao 2014 [106]; Li 2013 [107]
Inny problem decyzyjny – analiza różnic w pomiarach pomiędzy laboratoriami, nie przedstawiono żadnych wyników z zakresu efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa	Jon Geske 2015 [108]
Inny problem decyzyjny – opis aktualnych i planowanych programów badawczych/badań klinicznych, nie przedstawiono żadnych wyników z zakresu efektywności klinicznej eftrenonakogu alfa	Kulkarni 2013 [109]; Liesner 2013 [109]; Shapiro 2012 [127]; Shapiro 2012 [128]
Inny problem decyzyjny – badanie dotyczące zależności farmakokinetyki komparatora od wskaźnika masy ciała pacjentów, nie przedstawiono żadnych wyników z zakresu efektywności klinicznej komparatora	Drobic 2014 [110]
Inny problem decyzyjny - badania dotyczące analizowanej interwencji przeprowadzone na podstawie wyników z badania B-LONG ale ich celem nie było przedstawienie skuteczności klinicznej leku a dostosowanie/ocena/poprawa stosowanego kwestionariusza oceny jakości życia	Wyrwich 2015 [129]; Wyrwich 2013 [130]
Opracowanie farmakoekonomiczne	Kisker 2003 [112]
Badanie farmakokinetyczne dotyczące komparatora, brak wyników skuteczności klinicznej	Ewenstein 2000 [123]; Ewenstein 2001 [124]
Badanie dotyczące innego leku niż analizowane interwencje	Martinowitz 2012 [125]
Inny problem decyzyjny – badanie dotyczące porównania różnych metod podania leku i zależnej od tego farmakokinetyki leku, nie przedstawiono wyników skuteczności klinicznej komparatora	Chowdary 2001 [131]
Badanie dotyczące rFIX ale nie sprecyzowano jaką substancję leczniczą podawano	De Pietri 2008 [132]

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix® (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, eftrenonakog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) oraz charakterystyka komparatora (Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX® - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, nonakog alfa) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [140].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 90. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa eftrenonakogu alfa					
Badanie o akronimie KIDS B-LONG [1]-[6]	<p>Wieloośrodkowe, (15 ośrodków z Holandii, Wielkiej Brytanii, Irlandii, Australii, Afryce Południowej, Stanach Zjednoczonych) otwarte (ang. <i>open label</i>), prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, typ IID[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> czerwiec 2012 – listopad 2014.</p> <p><u>Sponsor:</u> Biogen. Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> wysoka (7 punktów).</p>	<p>Dzieci w wieku <12 lat z ciężką postacią hemofilii B (poziom endogennego czynnika krzepnięcia IX ≤ 2 j. m./dL), wcześniej leczone czynnikami IX.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 30 pacjentów podzielono na 2 grupy: grupa 1 chorzy w wieku < 6 lat (N=15), grupa 2 chorzy w wieku od 6 do <12 lat (N=15).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> rFIXFc – eftrenonakog alfa w postaci wlewu dożylnego w ramach cotygodniowego leczenia profilaktycznego w dawce 50-60 j.m./kg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 50 ED (ang. <i>exposure day</i>) – 50 tygodni ± 7 dni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (główny punkt końcowy,) - profil farmakokinetyczny stosowanych leków, - roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate; ABR</i>), - roczny wskaźnik krwawień o charakterze samoistnym do stawów, - ocena osobniczej odpowiedzi na leczenie po podaniu infuzji eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia o charakterze samoistnym oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali odpowiedzi na leczenie, - ogólna ocena lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment; PGA</i>) odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia, - roczne zużycie eftrenonakogu alfa w zależności od powodu wstrzyknięcia (leczenie profilaktyczne, doraźne leczenie krwawień, inne) - liczba dni od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa do wystąpienia samoistnego krwawienia, - liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa niezbędna do zatrzymania krwawienia, - łączna dawka eftrenonakogu alfa niezbędna do zatrzymania krwawienia, - profil farmakokinetyczny, - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Grupa 1:</u> 13 z 15 osób ukończyły badanie (1 osoba została wycofana decyzją lekarza, 1 osoba została utracona z okresu obserwacji).</p> <p><u>Grupa 2:</u> 14 z 15 osób ukończyły badanie (1 osoba została utracona z okresu obserwacji).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie ciężkiej postaci hemofilii B (poziom endogennego czynnika IX ≤ 2 j.m./dL [≤ 2%]), - osoby płci męskiej w wieku <12 lat i o wadze ≥ 13 kg, - uprzednio stosowanie przez co najmniej 50 dni ekspozycji innego czynnika krzepnięcia IX, - brak obecnie lub w historii powikłania inhibitorem. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne zaburzenia krzepnięcia oprócz hemofilii B, - występowanie w historii anafilaksji związanej z jakimkolwiek czynnikiem IX lub podaniem immunoglobulin IV.
Badanie o akronimie B-YOND [27]-[31]	<p>Wieloośrodkowe badanie otwarte, przedłużona faza badań B-LONG oraz KIDS B-LONG, typu IIC[^], nie podano podejścia do</p>	<p>Pacjenci z ciężką hemofilią B, którzy ukończyli udział w badaniu B-LONG lub KIDS B-LONG.</p> <p>Grupa I: profilaktyka zindywidualizowana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem (oznaczony przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Nijmegen, którego miano wynosi ≥ 0,6 jednostek Bethesda w 1 mililitrze (j.B./ml) potwierdzonego w dwóch oddzielnych próbkach pobranych w odstępie 2-4 tygodni) – główny punkt końcowy; 	<p>W chwili prezentacji wyników nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci, którzy ukończyli badania B-LONG lub KIDS B-LONG lub inne badania dotyczące eftrenonakogu alfa; -pacjenci rozumiejący cel i ryzyko przeprowadzanego badania, którzy dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>testowanej hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>).</p> <p>Czas trwania badania: przewidywany czas zakończenia badania grudzień 2018.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktów.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Grupa II: profilaktyka cotygodniowa.</p> <p>Grupa III: profilaktyka zmodyfikowana.</p> <p>Grupa IV: leczenie doraźne w dawkach ustalanych w zależności od nasilenia i rodzaju krwawienia.</p> <p>Łącznie w badaniu wzięło udział 23 pacjentów z badania Kids B-LONG i 93 pacjentów z badania B-LONG, w trakcie leczenia pacjenci mogli zmieniać stosowany schemat leczenia więc liczebności w danych grupach zmieniły się.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci biorący udział w badaniu KIDS B-LONG mogli zostać zakwalifikowani do cotygodniowego leczenia profilaktycznego, zindywidualizowanego leczenia profilaktycznego lub zmodyfikowanego leczenia profilaktycznego, natomiast młodzież i dorośli biorący udział w badaniu B-LONG mogli oprócz tych trzech schematów leczenia zostać zakwalifikowani do leczenia doraźnego.</p> <p>-zindywidualizowane leczenie profilaktyczne (100 j.m./kg co 8-16 dni) – 5 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat i 30 pacjentów w wieku ≥12 lat; -cotygodniowe leczenie profilaktyczne (20-100 j.m./kg co 7 dni) – 9 pacjentów w wieku <6 lat; 10 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat i 50 pacjentów w wieku ≥12 lat; -zmodyfikowane leczenie profilaktyczne (w przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali optymalnego dawkowania leku przy zastosowaniu zindywidualizowanego lub cotygodniowego leczenia</p>	<p>-roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>annualized bleeding rate; ABR</i>), -roczny wskaźnik samoistnych krwawień do stawów, -roczny wskaźnik krwawień pourazowych i samoistnych, -roczna całkowita liczba dni ekspozycji (ED) na jednego pacjenta, -ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa przez jednego pacjenta, -ogólna ocena lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment; PGA</i>) odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia oceniana za pomocą 4-punktowej skali: doskonała; skuteczna, częściowo skuteczna, nieskuteczna; -ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana przez pacjenta po wstrzyknięciu eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali: doskonała; dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi, -profil bezpieczeństwa.</p>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wysokie miano inhibitorów czynnika krzepnięcia IX (≥5,00 j.B./ml).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>profilaktycznego) – 1 pacjent w przedziale wiekowym 6 do <12 lat i i 14 pacjentów w wieku ≥12 lat; -leczenie dorażne (nie podano dawkowania) – 15 pacjentów w wieku ≥12 lat.</p> <p>Pacjenci w każdej chwili mogli zmienić stosowany schemat leczenia.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> U pacjentów z badania KIDS B-LONG mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu B-YOND w chwili prezentacji wyników wynosiła 11 miesięcy [zakres: 2,7-13,9 miesięcy], a u pacjentów z badania B-LONG mediana czasu leczenia i obserwacji w badaniu B-YOND w chwili prezentacji wyników wynosiła 27,6 miesięcy [zakres: 3,2-32,7 miesięcy].</p>			
Badanie o akronimie B-LONG [7]-[26]	<p>Wieloośrodkowe (50 ośrodków w 17 krajach), nierandomizowane badanie otwarte (ang. <i>open label</i>) prospektywne, typu IIC[^], nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>). <u>Czas badania:</u> grudzień 2009 – czerwiec 2012. <u>Sponsor:</u> Biogen. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z ciężką hemofilią B w wieku ≥12 lat, wcześniej leczeni innymi preparatami czynnika krzepnięcia IX.</p> <p>Grupa I: profilaktyka cotygodniowa; N=63.</p> <p>Grupa II: profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzykolejnymi wstrzyknięciami leku; N=29.</p> <p>Grupa III: leczenie dorażne w przypadku krwawienia; N=27.</p> <p>Grupa IV: leczenie w ramach opieki okołoperacyjnej; N=12.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> -cotygodniowe leczenie profilaktyczne (50 j.m./kg eftrenonakogu alfa co 7 dni) – N=63 pacjentów; - profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzykolejnymi</p>	<p>-roczny wskaźnik krwawień główny - punkt końcowy; - rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem; -roczny wskaźnik samoistnych krwawień do stawów; - roczny wskaźnik krwawień pourazowych; - roczny wskaźnik krwawień samoistnych; - roczny wskaźnik krwawień w zależności od miejsca krwawienia (do stawów, mięśni, wewnętrzne, skóry/błony śluzowej); - ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa przez jednego pacjenta; - ogólna ocena lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>; PGA) odpowiedzi pacjenta na zastosowany schemat leczenia oceniana za pomocą 4-punktowej skali: doskonała; skuteczna, częściowo skuteczna, nieskuteczna; - ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana przez pacjenta po wstrzyknięciu eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia oceniana przy zastosowaniu 4-punktowej skali: doskonała; dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi; - ogólne roczne zużycie eftrenonakogu alfa w zależności od przyczyny podania leku</p>	<p><u>Badania nie ukończyły:</u> <u>Grupa I:</u> 4 z 63 osób, <u>Grupa II:</u> 2 z 29 osób, <u>Grupa III:</u> 1 z 27 osób, <u>Grupa IV:</u> 1 z 4 osób.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie ciężkiej postaci hemofilii B (poziom endogennego czynnika IX ≤2 j.m./dL [≤2%]), - osoby płci męskiej w wieku ≥12 lat i o wadze ≥40 kg, - uprzednio stosowanie przez co najmniej 100 dni ekspozycji innego czynnika krzepnięcia IX, - liczba płytek krwi ≥100 000 komórek/μl.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne zaburzenia krzepnięcia oprócz hemofilii B, - występowanie w historii anafilaksji związanej z jakimkolwiek czynnikiem IX lub podaniem dożylnym immunoglobulin IV, -występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, - dysfunkcje nerek lub wątroby, -pacjenci zakażeni wirusem nabytego niedoboru odporności.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>wstrzyknięciami leku (100 j.m./kg eftrenonakogu alfa co 10 dni) – N=29 pacjentów; -leczenie doraźne (20-100 j.m./kg eftrenonakogu alfa)-N=27 pacjentów; - leczenie w ramach opieki okołoperacyjnej (dawkowanie eftrenonakogu alfa zależne od lekarza) N=12, z czego 8 pacjentów brało udział w badaniu i przyjmowało I, II lub III schemat leczenia.</p> <p>Dawka eftrenonakogu alfa w grupie I i odstępy pomiędzy wstrzyknięciami leku w grupie II mogły być dostosowywane w trakcie badania w sposób pozwalający na utrzymanie stężenia czynnika krzepnięcia o 1-3 j.m./dL powyżej poziomu wyjściowego lub wyższego w razie potrzeby.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Badanie zostało zakończone kiedy u 53 pacjentów eftrenonakog alfa był podawany przez co najmniej 50 dni ekspozycji (ED-definiowany jako 24-godziny okres czasu, kiedy pacjenci otrzymali jedno lub więcej wstrzyknięcie leku) czyli około 52 tygodnie ± 1 tydzień.</p>	<p>(leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne krwawienia, inne);</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba dni od ostatniego wstrzyknięcia eftrenonakogu alfa do wystąpienia samoistnego krwawienia; - całkowita dawka eftrenonakogu alfa potrzebna do zahamowania jednego krwawienia; - średnia tygodniowa dawka eftrenonakogu alfa w grupie pacjentów otrzymujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne; - liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa potrzebna do zahamowania jednego krwawienia; - liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa potrzebna do zahamowania jednego krwawienia w zależności od miejsca krwawienia; - całkowita dawka eftrenonakogu alfa potrzebna do zahamowania jednego krwawienia w zależności od miejsca krwawienia; - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL (ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index for Adults</i>) u pacjentów w wieku >17 lat w okresie obserwacji wynoszącym 26 lub 52 tygodnie względem wartości początkowych; - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Haem-QoL (ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index for Children</i>) u pacjentów w wieku 13-17 lat w okresie obserwacji wynoszącym 26 lub 52 tygodnie względem wartości początkowych; - długość odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami eftrenonakogu alfa w grupie pacjentów otrzymujących profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku; - ocena odpowiedzi na eftrenonakog alfa w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych; - liczba wstrzyknięć eftrenonakogu alfa konieczna do utrzymania hemostazy w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych; - dawka na jedno wstrzyknięcie oraz całkowita dawka eftrenonakogu alfa konieczna do utrzymania hemostazy w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych; 		

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			<ul style="list-style-type: none"> - szacowana całkowita utrata krwi podczas dużych zabiegów chirurgicznych; - liczba transfuzji koniecznych w czasie zabiegu chirurgicznego; - liczba pacjentów z istotnymi klinicznie nieprawidłowościami lub istotnymi zmianami w parametrach życiowych względem wartości początkowych; - profil farmakokinetyczny; -profil bezpieczeństwa. 		
Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa nonakog alfa					
<p>Andreeva i wsp. 2015 [32]; Davydkin i wsp. 2015 [33] (abstrakty konferencyjne)</p>	<p>Wieloośrodkowe kontrolowane badanie randomizowane, otwarte, prospektywne nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>), typ IIA[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> nie podano. <u>Sponsor:</u> nie podano. Badanie opublikowane. <u>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego</p>	<p>Pacjenci z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii B (nie podano wieku pacjentów, ani czy byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa I: profilaktyczne leczenie rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX - nonakog alfa (N=9) podawanym we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 50±5 j.m./kg, 2-3 razy w tygodniu. Grupa II: profilaktyczne leczenie osoczo pochodnymi czynnikiem krzepnięcia IX –produkt leczniczy Octanine F (N=9) podawanym we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 30 ±5 j.m./kg, 2-3 razy w tygodniu.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> - w referencji Andreeva i wsp. 2015 wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 26±1 tygodni (6 miesięcy) plus 4 dni okresu wymywania i 14 dni okresu skringingu przed rozpoczęciem badania; -w referencji Davydkin i wsp. 2015 wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 13±1 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -średnia liczba krwawień w trakcie 6 miesięcy leczenia profilaktycznego (główny punkt końcowy), -stopień nasilenia krwawień, -czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, - aktywność czynnika krzepnięcia IX przed i 30 minut po wstrzyknięciu leku w porównaniu z wartością normy, -średni całkowity czas trwania krwawień, -średni czas trwania jednego krwawienia, -średnia liczba wstrzyknięć leku konieczna do opanowania krwawienia, -liczba dawek leku konieczna do opanowania krwawienia, -średnia liczba dawek leku konieczna do opanowania wszystkich krwawień u jednego pacjenta, -nasilenie bólu oceniane za pomocą wizualnej skali analogowej w trakcie trwania krwawienia, -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa. 	<p>Nie podano (badanie opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego).</p>	<p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia:</u> Nie podano (badanie opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Valentino i wsp. 2014 [34]–[38]</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie otwarte, randomizowane, w układzie krzyżowym (ang. <i>crossover study</i>), podzielone na 4 etapy; nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>), badanie typu IIA[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> maj 2007–październik 2010. <u>Sponsor:</u> Pfizer. Badanie opublikowane. <u>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego</p>	<p>Pacjenci płci męskiej w wieku 6-65 lat z umiarkowanie ciężką lub ciężką postacią hemofilii B (aktywność czynnika krzepnięcia IX $\leq 2\%$), u których występowało co najmniej 12 epizodów krwawienia (w tym ≥ 6 krwawień do przestrzeni stawowych) w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie (nie podano informacji czy pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, ale pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne czynnikami krzepnięcia IX byli wykluczani z udziału w badaniu).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> I faza (N=50) badania obejmowała leczenie doraźne rFIX (nonakog alfa) w dawce ustalonej przed głównego badacza przez okres 16 tygodni. W trakcie II fazy badania pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup: Grupa I: profilaktyczne leczenie rFIX (nonakog alfa) w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu stosowany przez okres 16 tygodni (N=22); Grupa II: profilaktyczne leczenie rFIX (nonakog alfa) w dawce 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu stosowany przez okres 16 tygodni (N=25). W III fazie badania pacjenci otrzymywali leczenie doraźne rFIX (nonakog alfa) przez 8 tygodni. W fazie IV pacjenci otrzymywali alternatywny schemat leczenia profilaktycznego niż w fazie II (pacjenci z grupy I otrzymywali profilaktyczne leczenie nonakogiem alfa w dawce 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu, a pacjenci z grupy II otrzymywali profilaktyczne leczenie nonakogiem alfa w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu; okres leczenia wynosił 16 tygodni).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p>-roczny wskaźnik krwawień (ABR), -roczny wskaźnik krwawień w zależności od typu krwawienia (samoistne, pourazowe) i miejsca krwawienia (do stawów), -liczba wstrzyknięć leku potrzebna do opanowania krwawienia, -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa.</p>	<p>6/47 (12,8%) pacjentów nie ukończyło badania, a z okresu obserwacji utracono 1 pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci płci męskiej w wieku 6-65 lat z umiarkowanie ciężką lub ciężką postacią hemofilii B (aktywność czynnika krzepnięcia IX $\leq 2\%$), - występowanie co najmniej 12 epizodów krwawienia (w tym ≥ 6 krwawień do przestrzeni stawowych) w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -stosowanie leczenia profilaktycznego innymi czynnikami krzepnięcia IX, -pacjenci zakażeni wirusem ludzkiego nabytego niedoboru odporności (<200 CD4/μl), -nieprawidłowości w obrębie wątroby lub nerek, - czas protrombinowy ponad 1,5-razy przekraczający górną granicę normy, -liczba płytek krwi <150 000 komórek/μl, -planowany duży zabieg chirurgiczny, -historia występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, -inne niż hemofilia B zaburzenia krwi lub choroby zapalne (np. reumatoidalne zapalenie stawów).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		łącznie około 59 tygodni/pacjenta.			
Lambert i wsp. 2007 [39]	<p>Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie randomizowane badanie przeprowadzone w układzie krzyżowym (randomizacja dotyczyła tylko etapu oceny profilu farmakokinetycznego leku), badanie typu <i>equivalence</i>; typu IIA[^].</p> <p><u>Czas badania</u>: nie podano.</p> <p><u>Sponsor</u>: Wyeth. Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego</u>: Niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej (FIX$\leq 2\%$) hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX (przez co najmniej 150 dni ekspozycji) i u których nie odnotowano przypadku występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.</p> <p><u>Schemat leczenia</u>: Ocenę biorównoważności przeprowadzono na początku badania, a pacjenci zostali losowo rozdzieleni do dwóch grup: w jednej otrzymali pojedynczą dawkę (75 j.m./kg) nonakogu alfa rozpuszczonego w sterylnej wodzie do wstrzykiwań, a w drugiej grupie otrzymali pojedynczą dawkę (75 j.m./kg) reformuowanego nonakogu alfa rozpuszczonego w 0,234% roztworze chlorku sodu. U pacjentów przeprowadzono ocenę parametrów farmakokinetycznych. Następnie miał miejsce co najmniej 5-dniowy okres wymywania leku, po czym pacjenci otrzymali kolejną dawkę alternatywnej niż wcześniej postaci nonakogu alfa (krzyżowy układ badania). Po zakończeniu oceny parametrów farmakokinetycznych, pacjenci rozpoczęli otwartą fazę badania, w trakcie której wszyscy otrzymywali reformuowaną wersję nonakogu alfa (BeneFIX) w dawce przepisanej przez lekarza w ramach leczenia doraźnego krwawień i/lub leczenia profilaktycznego (przerywanego, rutynowego i/lub</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba wstrzyknięć leku potrzebna do opanowania krwawienia w trakcie leczenia doraźnego, - odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa podczas leczenia doraźnego krwawień oceniana przez pacjenta/opiekuna i lekarza za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi), - liczba i czas wystąpienia krwawień w trakcie leczenia profilaktycznego, - ogólna odpowiedź kliniczna na leczenie oceniana przez lekarza co 3 miesiące za pomocą 5-punktowej skali (bardzo użyteczne, użyteczne, nieznacznie użyteczne, bezużyteczne, niekorzystne), - ogólna odpowiedź kliniczna na leczenie okołoperacyjne oceniana przez lekarza za pomocą 5-punktowej skali (bardzo użyteczne, użyteczne, nieznacznie użyteczne, bezużyteczne, niekorzystne), -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa. 	<p>6/34 pacjentów nie ukończyło udziału w badaniu, a 1 pacjenta utracono z okresu obserwacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej (FIX$\leq 2\%$) hemofilią B, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia IX (przez co najmniej 150 dni ekspozycji) i u których nie odnotowano przypadku występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, -pacjenci z prawidłową funkcją wątroby, nerek oraz układu immunologicznego (poziom aminotransferaz alaninowej oraz asparaginianowej oraz całkowita bilirubina $\leq 2,5$ krotność górnego zakresu normy; poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,25$ krotność górnego zakresu normy; poziom komórek CD4$>400/\mu\text{l}$; czas protrombinowy $\leq 1,25$ krotność górnego zakresu normy; liczba płytek krwi $>100\ 000/\text{mm}^3$, -pismemna zgodna na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: -nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		okołooperacyjnego) do momentu osiągnięcia co najmniej 30 dni ekspozycji w trakcie 6 miesięcy (dzień ekspozycji definiowano jako dzień w którym pacjent otrzymał lek). Następnie przeprowadzono końcową analizę profilu farmakokinetycznego na zakończenie 6-miesięcznego okresu badania w celu oceny stabilności reformuowanej wersji nonakogu alfa po okresie powtarzających się ekspozycji na lek. Pacjenci ponownie otrzymali pojedynczą dawkę (75 j.m./kg) nonakogu alfa – N=34. <u>Okres obserwacji:</u> 6-12 miesięcy.			
Amano i wsp. 2014 [40] Suzuki i wsp. 2012 [41] (abstrakty konferencyjne)	Wieloośrodkowe (173 ośrodki w Japonii),prospektywne badanie opisowe typu IVA^. <u>Czas badania:</u> nie podano (dwie wstępne analizy zakończono w styczniu 2012 roku i w październiku 2013 roku) <u>Sponsor:</u> Pfizer Japan Inc Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE:</u> średnia (5 punktów).	Pacjenci z hemofilią B niezależnie od nasilenia choroby i wieku, pochodzący z Japonii i stosujący leczenie nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX®), zarówno leczeni jak i nieleczeni wcześniej (przed rozpoczęciem badania) rFIX. <u>Schemat leczenia:</u> rFIX –nonakog alfa, produkt leczniczy BeneFIX® stosowany (zarówno leczenie doraźna jak i profilaktyczne) w początkowej dawce 50 j.m./kg, ale dawka mogła być dostosowywana w zależności od stanu zdrowia pacjenta (liczba pacjentów włączonych do badania i poddanych wstępnej analizie w momencie prezentacji wyników w październiku 2013 roku - N=304, w tym 25 pacjentów wcześniej nieleczonych FIX). <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy w przypadku pacjentów leczonych wcześniej rFIX i 24 miesiące w przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej rFIX.	- nasilenie choroby, - średnia liczba wstrzyknięć oraz średnia dawka leku potrzebna do opanowania krwawienia wśród pacjentów otrzymujących leczenie doraźne, -średnia dawka leku stosowana w leczeniu profilaktycznym, -profil bezpieczeństwa, -rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem, -mediana odwrotności odzysku czynnika krzepnięcia IX.	Nie podano (badanie opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego).	<u>Kryteria włączenia/wykluczenia:</u> Nie podano (badanie opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Berntrop i wsp. 2012 [42]–[44]	<p>Wieloośrodkowe (52 ośrodki), otwarte, badanie opisowe, typu IVA[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> Marzec 2002-czerwiec 2009.</p> <p><u>Sponsor:</u> Wyeth Pharmaceuticals przejęte przez Pfizer Inc w październiku 2009 roku.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> wysoka (7 punktów).</p>	<p>Pacjenci z hemofilią B (zarówno dzieci jak i dorośli) niezależnie od nasilenia choroby, skierowani do leczenia rFIX (nonakog alfa w formie oryginalnej lub reformuowanej, do badania włączano zarówno pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Nonakog alfa (oryginalny lub reformuowany) w dawce przepisanej przez lekarza prowadzącego (N=218).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>≥6 lat w przypadku pacjentów stosujących oryginalną wersję nonakog alfa i ≤1,5 roku w przypadku pacjentów otrzymujących reformowaną wersję nonakog alfa.</p>	-profil bezpieczeństwa.	<p>Badania nieukończyło 115/218 (52,8%) pacjentów, z okresu obserwacji utracono 2 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z hemofilią B zakwalifikowani do leczenia nonakogiem alfa, -pacjenci zarówno leżeni jak i nieleżeni wcześniej innymi czynnikami krzepnięcia (dopuszczano włączenie pacjentów, którzy rozpoczęli liczenie reformowaną formą nonakogu alfa przed włączeniem do udziału w badaniu i dostarczyli pełną dokumentację medyczną obejmującą okres czasu od rozpoczęcia terapii nonakogiem alfa). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z historią występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX oraz pacjenci z historią występowania reakcji alergicznych na produkty zawierające czynnik krzepnięcia IX byli wykluczani dopiero po dostarczeniu kompletnej medycznej historii choroby oraz informacji demograficznych.
Laws i wsp. 2011 [45] (abstrakt konferencyjny) - Westfeld i wsp. 2010 [46] (abstrakt konferencyjny)	<p>Badanie otwarte, wieloośrodkowe (w Niemczech i Austrii), nieinterwencyjne, prospektywne, opisowe (seria przypadków, badanie pretest/posttest), typu IVA[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> nie podano.</p> <p><u>Sponsor:</u> nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> średnia (5 punktów).</p>	<p>Pacjenci (zarówno dzieci jak i dorośli) z hemofilią B (pacjentów włączano niezależnie od nasilenia choroby) leżeni nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX[®]) niezależnie od stosowanego schematu leczenia (włączano zarówno pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX[®]) – nie podano ogólnie stosowanego dawkowania ani schematu leczenia (Laws i wsp. 2011: N=51 z czego 8 pacjentów było w wieku <6 lat, a 4 z nich nie było wcześniej leczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX/ Westfeld i wsp. 2010: N=34, z czego 3 pacjentów nie było wcześniej leczonych; 30 cierpiało na ciężką postać hemofilii B).</p>	<p>-rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem,</p> <p>-aktywność resztkowa czynnika krzepnięcia IX,</p> <p>-skuteczność nonakogu alfa oceniana przez lekarza,</p> <p>-profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Nie podano (badanie opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z Niemiec lub Austrii leżeni produktem leczniczym BeneFIX[®] chorzy na hemofilię B, niezależnie od nasilenia choroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie podano (badanie opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>Wszyscy pacjenci wcześniej nie leczeni rozpoczęli od leczenia doraźnego nonakogiem alfa w dawce 250-500 j.m..</p> <p>W abstrakcie Laws i wsp. 2011 przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów w wieku <6 lat.</p> <p>W abstrakcie Westfeld i wsp. 2010 przedstawiono wyniki dla wszystkich pacjentów z pierwszych 20 miesięcy trwania badania.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> W grupie pacjentów w wieku <6 lat, mediana wyniosła 21,2 miesiące – Laws i wsp. 2011 oraz 20 miesięcy – Westfeld i wsp. 2010.</p>			
<p>Wu i wsp. 2013 [47] (abstrakt konferencyjny)</p>	<p>Jednoośrodkowe prospektywne badanie opisowe, seria przypadków, typu IVA[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> nie podano.</p> <p><u>Sponsor:</u> nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> średnia (4 punkty).</p>	<p>Dzieci w wieku od 9 miesięcy do 15 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B stosujące leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa (produkt leczniczy BeneFIX[®]) w niskiej dawce (1 pacjent nie był wcześniej leczony innymi czynnikami krzepnięcia IX).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa w dawce 20 j.m./kg raz w tygodniu (N=11).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> średnia 25 tygodni [zakres: 17-27 tygodni].</p>	<p>-redukcja częstości krwawień, -poprawa życia codziennego, -profil bezpieczeństwa, -rozwoj hemofilii powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia IX.</p>	<p>Nie podano (badanie opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego).</p>	<p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia:</u> Nie podano (badanie opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego).</p>
<p>Yang i wsp. 2012 [48]– [50]</p>	<p>Prospektywne badanie otwarte, wieloośrodkowe (badanie przeprowadzone w Chinach, eksperymentalne, jednoramienne, typu IID[^]. <u>Czas badania:</u> nie podano.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥6 lat z łagodną, umiarkowaną lub ciężką hemofilią B wcześniej stosujący zastępczą terapię czynnikami krzepnięcia IX.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Wszyscy pacjenci w 1. dniu otrzymali dożylnie nonakog alfa w dawce 75 j.m./kg na potrzeby analizy poziomu odzysku czynnika krzepnięcia IX. Następnie przez 6 miesięcy pacjenci</p>	<p>- skuteczność hemostatyczna oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali szacowana po 8 i 24 godzinach po każdym doraźnym wstrzyknięciu leku po wystąpieniu krwawienia (główny punkt końcowy), -odzysk czynnika krzepnięcia IX, -średnia liczba wstrzyknięć leku potrzebna do opanowania jednego krwawienia, -średnia dawka leku potrzebna do opanowania jednego krwawienia, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Badania nie ukończyło 4/35 pacjentów, z czego 3 pacjentów utracono z okresu obserwacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci w wieku ≥6 lat z łagodną, umiarkowaną lub ciężką hemofilią B (aktywność czynnika krzepnięcia IX na poziomie odpowiednio: >5%, 1%-5% i <1%), - pacjenci wcześniej stosujący zastępczą terapię czynnikami krzepnięcia IX, -pacjenci zakażeni wirusem nabytego niedoboru odporności musieli mieć udokumentowany poziom komórek CD4≥200 komórek/μl w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Sponsor</u>: Pfizer. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE</u>: średnia (6 punktów).</p>	<p>otrzymywali leczenie doraźne nonakogiem alfa w przypadku krwawienia (dawkowanie ustalane przez lekarza) – N=35.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 6 miesięcy.</p>			<p>-rozpoznanie inne zaburzenia krwi, -historia występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, -stosowanie obecnie pierwotnej profilaktyki czynnikiem krzepnięcia IX, -planowany duży zabieg chirurgiczny w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania, -stosowanie terapii immunomodulującej lub uczestnictwo w innym badaniu w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania lub planowane uczestnictwo w trakcie trwania badania, -nadwrażliwość na białka chemiczne, - istotne nieprawidłowości wątroby lub nerek, -czas protrombinowy >1,5 razy powyżej górnego przedziału normy lub stężenie płytek krwi <80 000 komórek/μl.</p>
<p>Shapiro i wsp. 2005 [51]</p>	<p>Wieloośrodkowe (41 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Belgii, Niemczech, Francji, Danii, Włoszech, Holandii i Wielkiej Brytanii), międzynarodowe, otwarte badanie prospektywne, jednoramienne, typu IID[^]. <u>Czas badania</u>: nie podano. <u>Sponsor</u>: Wyeth Research. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE</u>: wysoka (7 punktów).</p>	<p>Pacjenci z ciężką (FIX<1 j.m./dL) lub umiarkowaną ciężką (FIX 1-3 j.m./dL) hemofilią B wcześniej nie leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, w wieku 0-14 lat.</p> <p><u>Schemat leczenia</u>: W pierwszym dniu badania wszyscy pacjenci, u których nie występowało w danym momencie krwawienie, otrzymali pojedyncze wstrzyknięcie nonakogu alfa (BeneFIX[®]) w dawce 50 j.m./kg na potrzeby przeprowadzenia analizy odzysku i 24-godzinnego okresu przetrwania leku. Następnie pacjenci otrzymywali nonakog alfa w ramach leczenia doraźnego krwawień lub w ramach leczenia profilaktycznego. Dawkowanie było ustalane przez lekarza w oparciu o wytyczne, nasilenie i charakter krwawień, rodzaj zabiegu chirurgicznego i dostosowywane w zależności od wagi pacjenta oraz pomiarów aktywności FIX w trakcie trwania badania (nie podano dokładnego dawkowania nonakogu alfa) – N=63.</p>	<p>- rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem, - odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa podczas leczenia doraźnego oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi) oceniane w okresie około 24 godzin od wystąpienia krwawienia lub bezpośrednio przed podaniem dodatkowej dawki leku, - skuteczność hemostatyczna profilaktycznego leczenia okołoperacyjnego oceniana przez lekarza i chirurga za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi), - odpowiedź na zastosowane leczenie profilaktyczne oceniana przez lekarza w odstępach 3-miesięcznych za pomocą 3-punktowej skali (doskonała, skuteczna, nieadekwatna), - utrata krwi podczas zabiegu operacyjnego, -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Badania nie ukończyło 23/63 pacjentów (36,5%), z czego 1 pacjenta utracono z okresu obserwacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: - pacjenci z ciężką (FIX<1 j.m./dL) lub umiarkowaną ciężką (FIX 1-3 j.m./dL) hemofilią B wcześniej nie leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, -pacjenci z prawidłową liczbą płytek krwi, -pacjenci z prawidłową funkcją wątroby (dopuszczana hiperbilirubinemia u noworodków) i nerek (poziom kreatyniny w osoczu \leq 1,25 razy powyżej górnego poziomu normy).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: -pacjenci stosujący wcześniej inne preparaty krwi, -pacjenci u których stwierdzono obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, -pacjenci z innymi zaburzeniami krzepnięcia (z wyjątkiem niedoboru witaminy K u noworodków), - pacjenci zakażeni wirusem nabytego niedoboru odporności lub zapalenia wątroby typu A, B lub C, -użycie nonakogu alfa w ciągu 30 dni poprzedzających badanie.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Okres obserwacji: minimum 2 lata maksymalnie 5 lat lub 100 dni ekspozycji w zależności od tego co nastąpiło wcześniej.			
Roth i wsp. 2001 [52]	Wieloośrodkowe (20 ośrodków), prospektywne badanie eksperymentalne, jednoramienne, typu IID [^] . <u>Czas badania:</u> luty 1995-kwiecień 1999. <u>Sponsor:</u> Genetics Institute, Cambridge, MA. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE:</u> wysoka (7 punktów).	Pacjenci w wieku 4-56 lat z ciężką (FIX<1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (FIX: 1-5 j.m./dL) hemofilią B, wcześniej leczeni osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia IX. <u>Schemat leczenia:</u> Badanie rozpoczęto od przeprowadzenia oceny profilu farmakokinetycznego po podaniu pierwszej dawki rFIX (nonakog alfa, produkt leczniczy BeneFIX®) 50 j.m./kg, próbki krwi od pacjentów pobrano przed podaniem leku oraz 0,23; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24; 36; 48 i 72 godziny po wstrzyknięciu. W trakcie badania pacjenci otrzymywali nonakog alfa w ramach leczenia doraźnego krwawień, w ramach leczenia profilaktycznego lub w celu kontroli krwawień związanych z zabiegiem chirurgicznym. Dawka i częstość podawania nonakogu alfa była ustalana przez lekarza zgodnie z wytycznymi protokołu – N=56. <u>Okres obserwacji:</u> 2 lata.	-odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa oceniana za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi), -częstość występowania krwawień, -odpowiedź na drugorzędowe leczenie profilaktyczne oceniane przez lekarza co 3 miesiące za pomocą 3-punktowej skali (doskonała, skuteczna, nieadekwatna), -odpowiedź na leczenie okołoperacyjne oceniana za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi), -szacowana utrata krwi u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa.	6/56 pacjentów nie ukończyło udziału w badaniu.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z ciężką (FIX<1 j.m./dL) lub umiarkowanie ciężką (FIX: 1-5 j.m./dL) hemofilią B, wcześniej leczeni osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia IX. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci z historią występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, historią występowania anafilaksji, -pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na zakażenie wirusem nabytego niedoboru odporności, u których stężenie komórek CD4<400 komórek/ μ l, - poziom aminotransferaz alaninowej >5 razy powyżej górnego zakresu normy; -bilirubina całkowita>2mg/dL, -poziom kreatyniny w osoczu >1,25 krotność górnego zakresu normy; -liczba płytek krwi <140 000/mm ³ , -obecność przeciwciał przeciwko wirusowi nabytego niedoboru odporności i wirusowi zapalenia wątroby typu A, B i C.
Monahan i wsp. 2011 [53]	Prospektywne, wieloośrodkowe, badanie otwarte, jednoramienne, typu IID [^] . <u>Czas badania:</u> październik 2002-listopad 2007. <u>Sponsor:</u> Pfizer. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE:</u> wysoka (7 punktów).	Dzieci w wieku<6 lat chore na ciężką postać hemofilii B (aktywność FIX<1%), u których nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX. <u>Schemat leczenia:</u> nonakog alfa (BeneFIX®) zgodnie z zaleceniami lekarza w ramach doraźnego leczenia krwawień i/lub w ramach profilaktyki (przerwanej, rutynowej, i/lub okołoperacyjnej) - u 9 pacjentów lekarz zalecił stosowanie nonakogu alfa raz w tygodniu w dawce 42-105 j.m./kg, jednej pacjent stosował 1-2 wstrzyknięcia nonakogu alfa w tygodniu w dawce	- rozwój hemofilii powikłanej inhibitorem, -częstość występowania krwawień podczas leczenia profilaktycznego – łączna liczba krwawień; liczba krwawień samoistnych i liczba krwawień pourazowych; liczba krwawień do stawów i liczba krwawień do innych miejsc niż stawy, - miesięczny wskaźnik krwawień, - roczny wskaźnik krwawień (oszacowany na podstawie miesięcznego wskaźnika krwawień), - ogólna odpowiedź kliniczna na leczenie oceniana przez lekarza co 1-3 miesiące za pomocą 5-punktowej skali (bardzo użyteczne, użyteczne, nieznacznie użyteczne, bezużyteczne, niekorzystne), - skuteczność nonakogu alfa w trakcie	Badania nie ukończyło 2/25 pacjentów.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci w wieku<6 lat chore na ciężką postać hemofilii B (aktywność FIX<1%), -brak obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, -prawidłowe funkcja wątroby i nerek, -czas protrombinowy \leq 1,25 powyżej górnej granicy normy, -stężenie płytek krwi \geq 100 000/ μ l, -pisemna zgodna na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>100 j.m./kg, a 12 pacjentów otrzymywało dwa wstrzyknięcia nonakog alfa w tygodniu w dawce 33-87 j.m./kg) – (N=25).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6-12 miesięcy, natomiast mediana czasu udziału w badaniu dla wszystkich pacjentów wynosiła 31,3 tygodnie [zakres: 7,9-65,3 tygodnie].</p>	<p>profilaktyki okołoperacyjnej oceniana przez lekarza i/lub chirurga za pomocą 5-punktowej skali (bardzo użyteczne, użyteczne, nieznacznie użyteczne, bezużyteczne, niekorzystne),</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas od wstrzyknięcia leku podczas profilaktyki do wystąpienia krwawienia, - odpowiedź na wstrzyknięcie nonakogu alfa podczas leczenia doraźnego oceniana przez lekarza za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi) oceniana w okresie około 24 godzin od wystąpienia krwawienia lub bezpośrednio przed podaniem dodatkowej dawki leku, - liczba wstrzyknięć leku konieczna do opanowania krwawienia podczas leczenia doraźnego, -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa. 		
Kavakli i wsp. 2016 [54]– [56]	<p>Wieloośrodkowe (17 ośrodków w Europie, Azji, Kanadzie i Meksyku), prospektywne badanie jednoramienne; typu IID^.</p> <p><u>Czas badania:</u> wrzesień 2011- kwiecień 2014. <u>Sponsor:</u> Pfizer. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE:</u> średnia (6 punktów).</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej (FIX\leq2%) hemofilią B, u których występowało co najmniej 12 krwawień w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie, a pacjenci byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX przez co najmniej 100 dni ekspozycji.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Po 4-tygodniowym okresie skriningu pacjenci stosowali doraźne leczenie nonakogiem alfa (BeneFIX[®]) w dawce przepisanej przez lekarza zgodnie z zaleceniami dla nonakogu alfa przez okres 26 tygodni. Następnie pacjenci rozpoczęli leczenie profilaktyczne nonakogiem alfa podawanym w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu przez około 52 tygodnie – N=25. <u>Okres obserwacji:</u> 18 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -roczny wskaźnik krwawień definiowany jako liczba krwawień w ciągu roku/(liczba dni leczenia/365,23) – główny punkt końcowy badania; -odpowiedź na leczenie w trakcie doraźnego leczenia krwawień oceniana przez pacjenta/opiekuna i lekarza za pomocą 4-punktowej skali (doskonała, dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi), -liczba wstrzyknięć konieczna do opanowania jednego krwawienia, -liczba krwawień samoistnych w ciągu 48 godzin od podania profilaktycznej dawki leku, -średnia dawka leku na jedno wstrzyknięcie, -średnie roczne całkowite zużycie leku, -częstość występowania efektu terapeutycznego mniejszego niż oczekiwany (ang. <i>less than-expected therapeutic effect</i>; LETE) definiowanego podczas leczenia doraźnego jako dwie oceny braku odpowiedzi na dwa wstrzyknięcia nonakogu alfa w ciągu 24 godzin po każdym wstrzyknięciu stosowanym w celu opanowania tego samego krwawienia, a podczas leczenia profilaktycznego definiowany jako wystąpienie samoistnego krwawienia w ciągu 48 godzin po regularnej 	<p>Nie utracono żadnego pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 12-65 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej (FIX\leq2%) hemofilią B, u których występowało co najmniej 12 krwawień w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie (6 z nich musiało być krwawieniami do stawów), -pacjenci z \geq100 dniami ekspozycji na inne czynniki krzepnięcia IX. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z historią występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, -pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne czynnikiem krzepnięcia IX przez 12 miesięcy poprzedzające etap skriningu, -pacjenci poddani dużym zabiegom chirurgicznym lub ortopedycznym w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub jeśli operacja była planowana w czasie udziału w badaniu, -czas protrombinowy >1,5 razy powyżej górnej granicy normy lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany >1,5 lub liczba płytek krwi <100 000/μl.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			<p>dawce nonakogu alfa przy braku jakichkolwiek czynników zakłócających,</p> <ul style="list-style-type: none"> -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa. 		
Korth-Bradley i wsp. 2016 [57]	<p>Nierandomizowane, wielośrodkowe (nie podano liczby ośrodków), prospektywne badanie otwarte, jednoramienne, typu IID[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> nie podano.</p> <p><u>Sponsor:</u> Pfizer.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> wysoka (7 punktów).</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B (aktywność FIX$\leq 2\%$), wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX przez co najmniej 150 dni ekspozycji.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Na początku badania pacjenci otrzymali 10-minutową infuzję nonakogu alfa w dawce 75 j.m./kg na potrzeby analizy farmakokinetycznej. Następnie pacjenci otrzymywali nonakog alfa zgodnie z wcześniej stosowanym schematem terapeutycznym (leczenie doraźne, leczenie profilaktyczne i/lub leczenie okołoperacyjne) przez co najmniej 6 miesięcy, a maksymalnie 12 miesięcy, do momentu osiągnięcia co najmniej 30 dni ekspozycji. Dawka i częstość podawania leku zarówno w ramach leczenia doraźnego jak i profilaktycznego była dostosowywana indywidualnie przez lekarza w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej i aktywności czynnika krzepnięcia IX – N=23.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6-12 miesięcy, aż do momentu osiągnięcia przez pacjenta 30 dni ekspozycji na nonakog alfa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -ogólna dawka leku, -liczba dni ekspozycji na lek, -liczba wstrzyknięć nonakogu alfa, -średnia dawka leku na jedno krwawienie, -liczba wstrzyknięć leku na jedno krwawienie, -liczba krwawień w trakcie leczenia profilaktycznego, -liczba dni od ostatniego profilaktycznego wstrzyknięcia leku do wystąpienia krwawienia, -częstość krwawień w trakcie 30-dniowego okresu, -odpowiedź na doraźne wstrzyknięcie leku oceniana przez pacjenta/opiekuna i lekarza za pomocą 4-punktowej skali około 24-godziny od pierwszego wstrzyknięcia lub przed kolejnym wstrzyknięciem w trakcie leczenia tego samego krwawienia, -skuteczność leczenia okołoperacyjnego oceniana przez lekarza i/lub chirurga za pomocą 5-punktowej skali, -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa. 	<p>Badanie nie ukończył 1 z 23 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 12 lat z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B (aktywność FIX$\leq 2\%$), wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX przez co najmniej 150 dni ekspozycji, -pacjenci, u których wcześniej nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, - pacjenci z prawidłową funkcją wątroby, nerek oraz układu immunologicznego (poziom aminotransferaz alaninowej oraz asparaginianowej oraz całkowita bilirubina $\leq 2,5$ krotność górnego zakresu normy; poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,25$ krotność górnego zakresu normy; poziom komórek CD4$>400/\mu\text{l}$; czas protrombinowy $\leq 1,25$ krotność górnego zakresu normy; liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, -pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -nie podano.
Auerswald 2013 [58] (abstrakt konferencyjny)	<p>Analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki badania B-LONG [7]–[26].</p>	<p>Populację pacjentów oraz zastosowany schemat leczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -profil farmakokinetyczny, -profil bezpieczeństwa, 	<p>Dane dotyczące utraty pacjentów w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.</p>	<p>Dane dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Powell 2015 [59]	Analiza post-hoc przeprowadzona w oparciu o wyniki badania B-LONG [7]–[26].	Populację pacjentów oraz zastosowany schemat leczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG. W niniejszej analizie post-hoc uwzględniono pacjentów biorących udział w badaniu B-LONG, którzy otrzymywali profilaktyczne leczenie rFIXFc i uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 6 miesięcy.	-tygodniowe zużycie czynnika krzepnięcia, -roczny wskaźnik krwawień, -profil farmakokinetyczny,	Dane dotyczące utraty pacjentów w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci biorący udział w badaniu B-LONG, którzy otrzymywali rFIXFc w ramach profilaktyki i uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 6 miesięcy, -pacjenci biorący udział w badaniu B-LONG, dla których dostępne były dane dotyczące wcześniejszego leczenia FIX, wskaźnika krwawień w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, dawkowania rFIXFc w trakcie ostatnich 3-miesięcy badania oraz częstości krwawień z ostatnich 3-miesięcy trwania badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci stosujący leczenie doraźne lub terapię okołoperacyjną rFIXFc w trakcie badania B-LONG.
Powell 2014 [60] (abstrakt konferencyjny)	Analiza post-hoc przeprowadzona w oparciu o wyniki badania B-LONG [7]–[26].	Populację pacjentów oraz zastosowany schemat leczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG. W niniejszej analizie uwzględniono pacjentów biorących udział w badaniu B-LONG, którzy otrzymywali rFIXFc w ramach profilaktyki.	-liczba krwawień, -mediana dawki czynnika na infuzję wykorzystana do opanowania krwawienia, -liczba infuzji konieczna do opanowania krwawienia, -profil farmakokinetyczny.	Dane dotyczące utraty pacjentów w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.	Dane dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.
Shapiro i wsp. 2016 [61] (abstrakt konferencyjny)	Analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki badania B-LONG [7]–[26].	Populację pacjentów oraz zastosowany schemat leczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG. W niniejszej analizie uwzględniono pacjentów biorących udział w badaniu B-LONG, którzy otrzymywali rFIXFc w ramach profilaktyki z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami, którzy utrzymali stabilne dawkowanie z co najmniej 14 dniowymi odstępami pomiędzy kolejnymi infuzjami.	-roczny wskaźnik krwawień, -przerwy pomiędzy infuzjami, -liczba stawów docelowych, -profil farmakokinetyczny.	Dane dotyczące utraty pacjentów w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.	Dane dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.
Hermans 2014 [62] (abstrakt konferencyjny)	Analiza post-hoc przeprowadzona w oparciu o wyniki badania B-LONG [7]–[26].	Populację pacjentów oraz zastosowany schemat leczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.	-częstość krwawień, -profil farmakokinetyczny.	Dane dotyczące utraty pacjentów w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.	Dane dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Luk 2011 [63] (abstrakt konferencyjny)	Badanie opisujące wyniki badania fazy 1/2a dotyczące terapii rFIXFc u pacjentów z ciężką hemofilią B, wcześniej leczonych rFIX (brak dokładniejszych informacji umożliwiających przeprowadzenie oceny metodyki badania).	Pacjenci z ciężką hemofilią B, wcześniej leczeni rFIX, otrzymujący terapię rFIXFc.	-profil farmakokinetyczny.	Brak danych.	Brak danych.
Sommer 2014 [64] (abstrakt konferencyjny)	Analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki badania B-LONG [7]–[26].	Populację pacjentów oraz zastosowany schemat leczenia w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG. W niniejszej analizie uwzględniono pacjentów biorących udział w badaniu B-LONG, u których przeprowadzono ocenę potencjału krzepnięcia krwi po zastosowaniu rFIXFc w porównaniu do rFIX (BeneFIX®) przy wykorzystaniu analizy ROTEM (ang. <i>ex vivo rotation thromboelastometry</i>) – N=14.	-krzepnięcie krwi	Dane dotyczące utraty pacjentów w badaniu B-LONG opisano powyżej w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania B-LONG.	<u>Kryteria włączenia:</u> ppacjenci biorący udział w badaniu B-LONG, u których przeprowadzono ocenę potencjału krzepnięcia krwi po zastosowaniu rFIXFc w porównaniu do rFIX (BeneFIX®) przy wykorzystaniu analizy ROTEM (ang. <i>ex vivo rotation thromboelastometry</i>). <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano.
Croteau i wsp. 2015 [65] (abstrakt konferencyjny)	Badanie retrospektywne, opisowe, typu IVA^. <u>Czas badania:</u> nie podano. <u>Sponsor:</u> nie podano. Badanie opublikowane.	Pacjenci z ciężką hemofilią A lub B wcześniej leczeni konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia, którzy rozpoczęli terapię czynnikami krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania. <u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci przyjmowali efmoroktokog alfa (Elocta) w dawkach od 80 j.m./kg co 72 godziny do 25 j.m./kg co 96 godzin –N=8 lub eftrenonakog alfa (Alprolix®) w dawce 50 j.m./kg/tydzień – N=5. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.	-profil farmakokinetyczny.	Nie utracono żadnego pacjenta.	<u>Kryteria włączenia/wykluczenia:</u> Nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Buckley i wsp. 2016 [66] (abstrakt konferencyjny)	Badanie retrospektywne, opisowe, typu IVA [^] . <u>Czas badania:</u> nie podano. <u>Sponsor:</u> maj 2015-wrzesień 2015 Badanie opublikowane.	Dzieci w wieku <18 lat z hemofilią (zarówno A jak i B), brak informacji dotyczących nasilenia choroby, którzy otrzymywali profilaktyczne leczenie rFIXFc lub rFVIIIIFc, bez względu czy byli wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia. <u>Schemat leczenia:</u> Pacjentom podawano profilaktycznie rFIXFc lub rFVIIIIFc (nie podano szczegółowego dawkowania leków). <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano.	-czas pomiędzy kolejnymi podaniami leku.	Nie podano.	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z hemofilią (A lub B) w wieku <18 lat, -pacjenci, którym profilaktycznie podawano rFIXFc lub rFVIIIIFc. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci leczeni doraźnie lub stosujący terapię indukującą tolerancję immunologiczną, -pacjenci, u których nie określono w rejestrze aptecznym przepisanej dawki leku.
Goldsmith i wsp. 1999 [68] (abstrakt konferencyjny)	Badanie opisowe podwójnie zaślepięone przeprowadzone w układzie krzyżowym, nie podano liczby ośrodków biorących udział w badaniu, badanie typu IIC [^] , dotyczące tylko profilu farmakokinetycznego. <u>Czas badania:</u> nie podano. <u>Sponsor:</u> nie podano. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NOS:</u> Wysoka	Pacjenci z hemofilią B o nasileniu od umiarkowanego (aktywność czynnika krzepnięcia IX na poziomie 1-5%) do ciężkiego (aktywność czynnika krzepnięcia IX <1%), wcześniej leczeni innymi koncentratami czynnika krzepnięcia IX. <u>Schemat leczenia:</u> Badanie przeprowadzono w układzie krzyżowym, w jednym okresie pacjenci otrzymywali osoczo pochodny FIX (Mononine) w dawce około 50 j.m./kg, a w kolejnym okresie rekombinowany FIX (BeneFIX [®]) w dawce około 50 j.m./kg, pomiędzy podaniami miał miejsce co najmniej 7-dniowy okres wymywania poprzedniego leku, autorzy nie podali, który z leków stosowany był jako pierwszy, a który jako drugi; N=39. <u>Okres obserwacji:</u> nie podano.	-odzysk leku w organizmie, -profil bezpieczeństwa, -aktywność czynnika krzepnięcia IX, -okres półtrwania leków.	Utracono jednego pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci ze zdiagnozowaną hemofilią B o nasileniu od umiarkowanego (aktywność czynnika krzepnięcia IX na poziomie 1-5%) do ciężkiego (aktywność czynnika krzepnięcia IX <1%), wcześniej leczeni innymi koncentratami czynnika krzepnięcia IX, u których nie występowały inhibitory czynnika krzepnięcia IX w momencie włączania do udziału w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano.
Sommer i wsp. 2014 [67]	Badanie nieeksperymentalne, porównawcze, terenowe. <u>Czas badania:</u> nie podano. <u>Sponsor:</u> Biogen Idec	Badanie porównujące przydatność komercyjnie dostępnych jednostopniowych testów krzepliwości oraz narzędzi pomiarowych dla oceny aktywności rFIXFc w próbkach osocza krwi. Badania przeprowadzono w 30	-aktywność FIX.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane.	laboratoriach w 7 krajach. Laboratoria nie miały informacji jaki produkt otrzymywali pacjenci od których pochodziły próbki osocza. Każde z laboratoriów przeprowadzało ocenę aktywności FIX w 3 powtórzeniach zgodnie z stosowaną przez nich standardowo procedurą.			
Hardewig i wsp. 2012 [69] (abstrakt konferencyjny)	Badanie nieinterwencyjne, prospektywne, opisowe, typu IVA^. <u>Czas badania:</u> nie podano. <u>Sponsor:</u> nie podano. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE:</u> Średnia (5 punktów)	Pacjenci z hemofilią B, zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX, stosujący leczenie rFIX (BeneFIX®). <u>Schemat leczenia:</u> Leczenie profilaktyczne, dorażne lub obydwa schematy łącznie rFIX-BeneFIX® (nie podano dawkowania)- N=54. <u>Okres obserwacji:</u> 48 miesięcy.	-roczna dawka leku, -częstość krwawień, -roczny wskaźnik krwawień, -profil bezpieczeństwa.	Z 54 pacjentów zarejestrowanych do udziału w badaniu, jedynie u 36 możliwa była ocena założonych punktów końcowych.	<u>Kryteria włączenia/wykluczenia:</u> Nie podano.
Ragni i wsp. 2002 [70]	Wieloośrodkowe (12 ośrodków w USA i Europie), prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, typu IID^ (w badaniu brak jest danych pozwalających jednoznacznie odróżnić czy badanie było badaniem eksperymentalnym typu IID^ czy opisowym typu IVA^). <u>Czas badania:</u> nie podano. <u>Sponsor:</u> nie podano. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE:</u> Wysoka (7 punktów).	Pacjenci z hemofilią B w wieku 3-36 lat (łagodną, umiarkowaną i ciężką) lub nosicielki hemofilii B, otrzymujący rFIX (BeneFIX®) w ramach leczenia okołoperacyjnego. <u>Schemat leczenia:</u> W dniu zabiegu każdy pacjent otrzymał jeden bolus dożylny rFIX w dawce określonej przez badacza zależnej od typu zabiegu, wcześniejszych doświadczeń pacjenta, zaleceń protokołu oraz jeśli były dostępne oszacowań farmakokinetycznych. Po operacji pacjenci otrzymywali rFIX albo w postaci wlewu ciągłego albo w postaci wlewu pulsacyjnego (w razie konieczności rFIX podawano również dożylnie) – N=28. <u>Okres obserwacji:</u> 30 dni od ostatniej operacyjnej dawki leku.	- odpowiedź na przeprowadzony zabieg operacyjny przeprowadzana przez pacjenta lub badacza w konsultacji z chirurgiem, -szacowana utrata krwi w trakcie i po zabiegu, -czas trwania utraty krwi, -konieczność transfuzji, -obecność krwiaków lub innych objawów krwotoków, -profil bezpieczeństwa.	Nie utracono żadnego pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci w wieku 3-36 lat z łagodną (poziom FIX ≥0,005 j.m./ml), umiarkowaną (poziom FIX 0,001-0,04 j.m./ml) i ciężką (poziom FIX <0,01 unitów/ml) hemofilią B lub nosicielki hemofilii B, otrzymujący rFIX (BeneFIX®) w ramach leczenia okołoperacyjnego, -pacjenci wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Rothschild i wsp. 2013 [72]; Rothschild i wsp. 2012 [71]	<p>Badanie nieinterwencyjne, wieloośrodkowe (ośrodki we Francji), opisowe, typu IVA[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> 2009-styczeń 2013. <u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE:</u> Średnia (5 punktów)</p>	<p>Pacjenci z Francji cierpiący na hemofilię B (dzieci i dorośli) zarówno leczeni jak i nie leczeni wcześniej innymi czynnikami krzepnięcia.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci otrzymywali rFIX (BeneFIX[®]) w ramach terapii profilaktycznej, leczenia doraźnego, lub obu schematów łącznie (nie podano dawkowania leku) – N=56 (3-letni okres obserwacji)/N=55 (2-letni okres obserwacji).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 2 i 3 lata.</p>	<p>-roczny wskaźnik krwawień, -łączna liczba epizodów krwawienia, które wystąpiły u wszystkich pacjentów, -liczba krwawień do stawów, -liczba wstrzyknięć leku koniecznych do opanowania krwawienia, -skuteczność leczenia oceniana przez pacjentów oraz badacza za pomocą 4-punktowej skali, -średnie zużycie leku, -średnia dawka leku na jedno wstrzyknięcie, -powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, -profil bezpieczeństwa.</p>	Nie podano.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z hemofilią B leczeni rFIX (BeneFIX[®]), <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p>
Poon i wsp. 2002 [73]	<p>Badanie wieloośrodkowe (16 ośrodków w Kanadzie), prospektywne, opisowe (seria przypadków) typu IVA[^]</p> <p><u>Czas badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NICE:</u> wysoka (7 punktów).</p>	<p>Pacjenci z hemofilią B.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> U pacjentów wcześniej leczonych osoczopochodnymi FIX po ostatnim wstrzyknięciu leku pobrano próbki krwi do analizy odzysku. Pacjentom, u których nie było krwawień i minęło co najmniej 7 dni od ostatniego przyjęcia leku rozpoczęto podawanie rFIX (BeneFIX[®]) w standardowej dawce 50 j.m./kg, N=244.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Od 1-5 lat.</p>	<p>-odzysk, -rozwoj inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, -profil bezpieczeństwa.</p>	1 pacjenta wykluczono z analizy.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z hemofilią B wcześniej leczeni osoczopochodnymi FIX. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p>
Shafer i wsp. 2014 [74]	<p>Analiza post-hoc badania Valentino i wsp. 2014 [34]–[37].</p>	<p>Pacjenci z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilią B.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące populacji pacjentów oraz schematu leczenia przedstawiono w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania Valentino i wsp. 2014 [34]–[37].</p> <p>W niniejszej analizie uwzględniono dane z okresu badania gdzie pacjenci otrzymywali leczenie doraźne.</p>	<p>-roczny wskaźnik częstości krwi, -stopień bólu raportowany przez pacjentów po wystąpieniu krwawienia do stawów.</p>	Dane przedstawiono w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania Valentino i wsp. 2014 [34]–[37].	Dane przedstawiono w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badania Valentino i wsp. 2014 [34]–[37].

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Korth-Bradley i wsp. 2015 [75] (abstrakt konferencyjny)	Analiza post-hoc dwóch badań ([34]–[38] i [53]–[56]).	Pacjenci (dzieci i dorośli) z umiarkowanie ciężką do ciężkiej postacią hemofilii B otrzymujący nonakog alfa w ramach profilaktyki. Szczegółowe informacje dotyczące populacji pacjentów oraz schematu leczenia przedstawiono w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badań [34]–[38] i [53]–[56].	-roczny wskaźnik krwawień, -profil farmakokinetyczny, -przeżycie.	Dane przedstawiono w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badań [34]–[38] i [53]–[56].	Dane przedstawiono w niniejszej tabeli w wierszu dotyczącym badań [34]–[38] i [53]–[56].
Rendo i wsp. 2015 [76]	Analiza post hoc wyników z 6 badań prospektywnych dotyczących nonakog alfa w leczeniu pacjentów z hemofilią B ([51], [53], [39], [34]–[36], [42], 6 badanie było badaniem niepublikowanym).	Pacjenci wcześniej leżeni lub nie w łagodną, umiarkowaną lub ciężką postacią hemofilii B, stosujący nonakog alfa w ramach profilaktyki, leczenia doraźnego lub opieki okołoperacyjnej. Dawkę oraz schemat leczenia nonakogiem alfa określał badacz w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej (z wyjątkiem jednego badania, gdzie pacjenci otrzymywali leki zgodnie z dawkami i schematem zapisanym w protokole badania).	-profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Recht i wsp. 2011 [77]	Badanie wieloośrodkowe (nie podano liczby ośrodków), retrospektywne z grupą kontrolną, typu IIID [^] . <u>Czas badania:</u> styczeń 1999-grudzień 2003. <u>Sponsor:</u> Pfizer Inc Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka	Pacjenci z łagodną do ciężkiej postacią hemofilii B. <u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci otrzymywali rFIX (nonakog alfa, BeneFIX [®]) lub osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX w dawkach ustalanych przez lekarzy prowadzących. Okres obserwacji: łącznie średni czas ekspozycji wynosił 155,2 dni ekspozycji.	-częstość występowania reakcji alergicznych, -częstość powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.	Nie utracono żadnego pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci, którzy podpisali zgodę na udostępnienie informacji z ich leczenia, -pacjenci z łagodną do ciężkiej hemofilią B (FIX \leq 25%), -pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę czynnika krzepnięcia IX, -pacjenci, którzy otrzymali pierwsze wstrzyknięcie leku pomiędzy 1 stycznia 1991 a 31 grudnia 2003. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.
Guiltecher i wsp. 2005 [78]	Opis przypadku, typu IVD [^] . <u>Czas badania:</u> nie podano. <u>Sponsor:</u> nie podano. Badanie opublikowane.	Noworodek z ciężką postacią hemofilii B i krwotokami wewnątrzczaszkowymi. <u>Schemat leczenia:</u> Ciągłe infuzje rFIX (BeneFIX [®]) w dawce i z szybkością dostosowywaną	-opanowanie krwawienia, -rozwój inhibitorów, -zdarzenia niepożądane.	-	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		przez lekarza w zależności od poziomu aktywności FIX. Okres obserwacji: do 2 roku życia dziecka.			
Soto i wsp. 2004 [79]	Opis przypadku, typu IVD [^] . <u>Czas badania:</u> maj 2001-czerwiec 2003. <u>Sponsor:</u> nie podano. Badanie opublikowane.	Chłopiec z ciężką postacią hemofilii B, u którego stwierdzono obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX. <u>Schemat leczenia:</u> Terapia indukująca tolerancję immunologiczną rFIX (BeneFIX [®]) w początkowej dawce 40-50 j.m./kg/dzień. Okres obserwacji: do 3 roku życia dziecka.	-obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.	-	-

Nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej populacji badań: Andreeva i wsp. 2015–Davydkin i wsp. 2015 [32]–[33]; Amano i wsp. 2014; Suzuki i wsp. 2012 [40]–[41]; Laws i wsp. 2011 [45]; Auerswald 2013 [58], Powell 2014 [60], Shapiro i wsp. 2016 [61], Hermans 2014 [62], Luk 2011 [63], Sommer 2014 [64], Croteau i wsp. 2015 [65], Korth-Bradley i wsp. 2015 [75] – badania opisano na podstawie abstraktów konferencyjnych, w których nie zaprezentowano charakterystyki wyjściowej pacjentów, badania Sommer i wsp. 2014 [67] w którym nie zaprezentowano charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz badań Guiltecher i wsp. 2005 [78] i Soto i wsp. 2004 [79] ponieważ były to opisy przypadku pojedynczego pacjenta.

Tabela 91. Charakterystyka populacji włączonej do badania B-LONG KIDS [1]–[6].

Cecha	Eftrenonakog alfa		
	Pacjenci w wieku <6 lat N=15	Pacjenci w wieku 6-12 lat N=15	Łącznie N=30
Wiek (lata) – średnia ±SD	2,6 ± 0,99	8,3 ± 1,45	5,5 ± 3,16
Płeć męska – n(%)	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)
Wzrost (cm) – średnia ±SD	96,90 ± 8,183	135,60 ± 8,699	116,25 ± 21,359

Waga (kg) – średnia ±SD		16,33 ± 2,907	33,68 ± 9,754	25,01 ± 11,232
Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>) (kg/m²) – średnia ±SD		17,43 ± 2,330	18,10 ± 3,903	17,76 ± 3,177
Rasa – n(%)	Biała	12 (80,0%)	10 (66,7%)	22 (73,3%)
	Czarna lub afro amerykańskie	1 (6,7%)	1 (6,7%)	2 (6,7%)
	Azjatycka	2 (13,3%)	3 (20,0%)	5 (16,7%)
	Inna	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (3,3%)
Pochodzenie etniczne – n(%)	Hiszpanie lub Latynosi	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Nie Hiszpanie i nie Latynosi	15 (100,0%)	15 (100,0%)	30 (100,0%)
Lokalizacja geograficzna – n(%)	Europa	4 (26,7%)	7 (46,7%)	11 (36,7%)
	Ameryka Północna	9 (60,0%)	5 (33,3%)	14 (46,7%)
	Inne	2 (13,3%)	3 (20,0%)	(16,7%)
Poziom aktywności czynnika krzepnięcia IX n(%)	<1%	12 (80,0%)	13 (86,7%)	25 (83,3%)
	1-2%	3 (20,0%)	2 (13,3%)	5 (16,7%)
Wynik testu na obecność wirusa nabytego niedoboru odporności – n/N (%)	Pozytywny	0/15 (0,0%)	0/15(0,0%)	0/30 (0,0%)
	Negatywny	10/15 (66,7%)	12/15 (80,0%)	22/30 (73,3%)
	Nie znany	5/15 (33,3%)	3/15 (20,0%)	8/30 (26,7%)
Wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C – n/N (%)	Pozytywny	0/15 (0,0%)	0/15(0,0%)	0/30 (0,0%)
	Negatywny	7/15 (46,7%)	9/15 (60,0%)	16/30 (53,3%)
	Nie znany	8/15 (53,3%)	6/15 (40,0%)	14/30 (46,7%)
Szacowana liczba epizodów krwawienia w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania – mediana (zakres)		3 (0, 17)	2 (0, 72)	3 (0, 72)
Profilaktyczne podawanie rFIX przed rozpoczęciem udziału w badaniu – n/m^(%)		15/15 (100,0%)	15/15 (100,0%)	30/30 (100,0%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Pacjenci, u których występował co najmniej jeden staw docelowy (ang. target joint) – n/m^(%)	0/15 (0,0%)	1/15 (6,7%)	1/30 (3,3%)
Występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX w rodzinie pacjenta - n/m^(%)	1/15 (6,7%)	0/15 (0,0%)	1/30 (3,3%)

^m-liczba pacjentów, dla których były dostępne dane

Tabela 92. Charakterystyka populacji włączonej do badania B-LONG [7]–[26].

Cecha		Cotygodniowe profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa N=63	Leczenie profilaktyczneeftrenonakogiem alfa z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku N=29	Leczenie dorażne eftrenonakogiem alfa N=27	Leczenie okołoperacyjne N=12	Łącznie N=123
Wiek (lata) – mediana [zakres]		28 [12-71]	33 [12-62]	36 [14-64]	36,7 [17, 61]	30 [12-71]
Waga (kg) – średnia (SD)		74,33 (20,76)	80,92 (19,77)	69,99 (15,35)	69,50 (16,25)	75,10 (19,52)
Rasa; n(%)	Biała	41 (65,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	6 (50,0)	73 (59,3)
	Czarna	7 (11,1)	2 (6,9)	1 (3,7)	2 (16,7)	10 (8,1)
	Azjatycka	7 (11,1)	7 (24,1)	14 (51,9)	2 (16,7)	29 (23,6)
	Inne#	8 (12,7)	2 (6,9)	1 (3,7)	2 (16,7)	10 (8,1)
Lokalizacja geograficzna n(%)	Europa	21 (33,3)	12 (41,1)	2 (7,4)	3 (25,0)	36 (29,3)
	Północna Ameryka	18 (28,6)	7 (24,1)	11 (40,7)	4 (33,3)	38 (30,9)
	Inne##	24 (38,1)	10 (34,5)	14 (51,9)	5 (41,7)	49 (39,8)
Poziom czynnika IX n(%)	<1 j.m./dL	50 (79,4)	22 (75,9)	26 (96,3)	-	98 (82,4) N=119^
	1-2 j.m./dL	13 (20,6)	7 (24,1)	1 (3,7)	-	21 (17,6) N=119^
Terapia czynnikiem krzepnięcia IX przed rozpoczęciem badania^^ n(%)	Profilaktyka	33 (53,2)	15 (51,7)	0 (0,0)	-	48 (40,7) N=119^
	Leczenie dorażne	29 (46,8)	14 (48,3)	27 (100,0)	-	70 (59,3) N=119^

Szacowana liczba epizodów krwawienia w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania	Ogólna – mediana [zakres]	10,5 [0-70]	10,0 [0-100]	18,0 [5-50]	-	12,0 [0-100] N=119 [^]
	Przy wcześniejszym leczeniu profilaktycznym – mediana [zakres]	2,5 [0-21]	2,0 [0-7]	NA	-	2,0 [0-21] N=119 [^]
	Przy wcześniejszym leczeniu doraźnym – mediana [zakres]	23,0 [6-70]	25,0 [10-100]	18,0 [5-50]	-	22,0 [5-100] N=119 [^]
Pacjenci, u których występował co najmniej jeden staw docelowy (ang. target joint) – n(%)		36 (57,1)	8 (27,6)	14 (51,9)	-	58 (48,7) N=119 [^]
Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na zakażenie wirusem ludzkiego nabytego niedoboru odporności – n(%)		5 (7,9)	1 (3,4)	2 (7,4)	-	8 (6,7) N=119 [^]
Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C – n(%)		38 (60,3)	15 (51,7)	14 (51,9)	-	67 (56,3) N=119 [^]

[^]nie uwzględniono czterech pacjentów otrzymujących leczenie okołoperacyjne; ^{^^}wcześniejszy schemat leczenia był niezny w przypadku jednego pacjenta z grupy stosującej cotygodniowe leczenie profilaktyczne; #inne rasy obejmują rdzennych mieszkańców Ameryki lub Alaski, Hiszpanów oraz rasy mieszane; ##inne lokalizacje geograficzne obejmują Australię, Brazylię, Chiny, Indie, Japonię i Południową Afrykę; NA-nie dotyczy;

Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonej do badania Valentino i wsp. 2014 [34]–[38].

Cecha		Leczenie profilaktyczne rFIX (nonakog alfa) w dawce 100 j.m./kg raz w tygodniu w II fazie badania i 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu w IV fazie badania N=22	Leczenie profilaktyczne rFIX (nonakog alfa) w dawce 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu w II fazie badania i 100 j.m./kg raz w tygodniu w IV fazie badania N=25	Łącznie N=50 (uwzględniając 3 pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu przed randomizacją-przed II fazą badania).
Wiek (lata) – średnia ±SD		31,7 ± 13,4	25,1 ± 14,4	27,7 ± 13,9
Płeć męska – n(%)		22 (100,0%)	25 (100,0%)	50 (100,0%)
Pochodzenie – n(%)	Biali	21 (95,5%)	25 (100,0%)	49 (98,0%)
	Czarni	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)
	Hiszpanie lub Latynosi	5 (22,7%)	2 (8,0%)	7 (14,0%)
	Niehiszpanie lub nie-latynosi	17 (77,3%)	23 (92,0%)	43 (86,0%)
Waga (kg) – średnia±SD		72,3 ± 14,2	64,6 ± 26,0	69,2 ± 21,3
Występowanie stawów docelowych na początku badania – n(%)		20 (90,9%)	19 (76,0%)	42 (84,0%)
Występowanie artropatii hemofilowej na		20 (90,9%)	17 (68,0%)	40 (80,0%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



początku badania – n(%)			
Ograniczone poruszanie się z powodu artropatii hemofilowej; stan obserwowany na początku badania – n(%)	18 (81,8%)	14 (56,0%)	34 (68,0%)

rFIX-rekombinowany czynnik krzepnięcia IX

Tabela 94. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lambert i wsp. 2007 [39].

Cecha		Nonakog alfa N=34
Rasa –n(%)	Biała	24 (70,6%)
	Czarna	6 (17,6%)
	Azjatycka	1 (2,9%)
	Inna	3 (8,8%)
Wiek (lata) – mediana [zakres]		28,32 [12; 61]
Okres ekspozycji na czynniki krzepnięcia IX (dni) – średnia ± SD		523,38±472,23
Historia hemofilii w rodzinie – n(%)		21 (61,8%)
Historia obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX w rodzinie – n(%)		1 (2,9%)

Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonej do badania Berntrop i wsp. 2014 [42]–[44].

Cecha		Nonakog alfa N=218
Płeć – n(%)	Męska	203 (93,1%)
	Żeńska	15 (6,9%)
Wiek (lata) – średnia [zakres]		30,1 [<1; 79]
Wiek –n(%)	<18 lat	66 (30,3%)
	<6 lat	33 (15,2%)
	≤1 rok	15 (6,9%)
Rasa – n(%)	Biała	201 (92,2%)
	Czarna	7 (3,2%)

	Azjatycka	5 (2,3%)
	Inne	5 (2,3%)
Aktywność czynnika krzepnięcia IX (%) – dane dostępne dla 216 pacjentów		7,2
Aktywność czynnika krzepnięcia IX – dane dostępne dla 216 pacjentów - n(%)	<1%	72 (33,3%)
	1-5%	79 (36,6%)
	>5%	65 (30,1%)
Genotyp – n(%)	Mutacja typu missens	59 (27,1%)
	Mutacja typu nonsens	7 (3,2%)
	Przesunięcie ramki odczytu	4 (1,8%)
	Częściowa delecja genu	5 (2,3%)
	Całkowita delecja genu	1 (0,5%)
	Inne mutacje	34 (15,6%)
	Nieznany genotyp	108 (49,5%)
Wcześniejsze leczenie czynnikami krzepnięcia IX – n(%)	Tak	150 (68,8%)
	Nie	66 (30,3%)
	Brak informacji	2 (0,9%)
Skumulowana liczba dni ekspozycji na stosowany wcześniej preparat czynnika krzepnięcia IX – dane dostępne dla 133 pacjentów - n(%)	1-25	33 (22,0%)
	26-50	9 (6,0%)
	51-100	6 (4,0%)
	>100	85 (56,7%)
Występowanie reakcji alergicznych podczas stosowanego wcześniej leczenia – dane dostępne dla 217 pacjentów – n(%)	Nie	205 (94,5%)
	Tak	12 (5,5%)
Występowanie reakcji alergicznych na określony rodzaj stosowanego wcześniej leczenia – dane dostępne dla 217 pacjentów – n(%)	Świeżo mrożone osocze krwi	4 (33,3%)
	Inne preparaty krwi/koncentraty czynnika krzepnięcia IX	8 (66,7%)
Typ reakcji alergicznej* występującej podczas wcześniejszego	Skórna	7 (58,3%)

leczenia – dane dostępne dla 217 pacjentów - n(%)	Klasy I	4 (33,3%)
	Klasy II [^]	2 (16,7%)
	Klasy III ^{^^}	0 (0,0%)
Historia występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX	Nie	213 (97,7%)
	Tak	5 (2,3%)
Produkty lecznicze stosowane w trakcie powstawania inhibitorów – n(%)	Nonakog alfa	1 (20,0%)
	Oryginalna wersja nonakogu alfa	1 (20,0%)
	Osoczo pochodny czynnik krzepnięcia IX	2 (40,0%)
	Koncentrat kompleksu protrombiny (Preconativ)	1 (20,0%)
Zastosowanie terapii indukującej tolerancję immunologiczną/rezultat terapii – n(%)	Tak/skuteczna	4 (80%)
	Tak/nieskuteczna	0 (0,0%)
	Nie	1 (20,0%)

*pacjenci mogli doświadczyć zarówno skórnej reakcji alergicznej i/lub reakcji klasy I/II. [^]reakcja alergiczna klasy II definiowana jako objawy ze strony układu oddechowego, takie jak duszności, niedotlenienie i uogólniona nadwrażliwość; ^{^^} reakcja alergiczna klasy III definiowana jako ciężka anafilaksja z niedociśnieniem.

Tabela 96. Charakterystyka populacji włączonej do badania Laws i wsp. 2011 [45]-[46].

Cecha	Nonakog alfa N=34
Pacjenci z ciężką postacią hemofilii B (aktywność czynnika krzepnięcia IX <1%) – n(%)*	30 (88,2%)
Wiek (lata) – mediana [zakres]	17,8 [0,8; 51,9]
Pacjenci stosujący osoczo pochodne czynniki krzepnięcia IX przed rozpoczęciem badania – n(%)*	8 (23,5%)
Pacjenci stosujący zarówno osoczo pochodne jak i rekombinowane czynniki krzepnięcia IX przed rozpoczęciem badania – n(%)*	17 (50,0%)

*Obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 97. Charakterystyka populacji włączonej do badania Wu i wsp. 2013 [47].

Cecha	Nonakog alfa N=11
Wiek – średnia [zakres]	7 lat i 2 miesiące [9 miesięcy; 15 lat]

Ciężka postać hemofilii B- n(%)*		6 (54,5%)
Umiarkowana postać hemofilii B- n(%)*		2 (18,2%)
Schemat leczenia stosowany przed rozpoczęciem badania - n(%)*	Leczenie dorażne	6 (54,5%)
	Leczenie profilaktyczne	4 (36,4%)
	Brak wcześniejszego leczenia	1 (9,1%)

*Obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 98. Charakterystyka populacji włączonej do badania Yang i wsp. 2012 [48]-[50].

Cecha		Nonakog alfa N=34
Wiek (lata) – średnia ± SD		26,0 ± 13,6
Płeć męska – n(%)		34 (100,0%)
Chińskie pochodzenie – n(%)		34 (100,0%)
Wzrost (cm) - średnia ± SD		165,7 ± 15,2
Waga (kg) - średnia ± SD		58,8 ± 17,0
Wiek w chwili wprowadzenia pierwszej terapii czynnikiem krzepnięcia IX (lata) - średnia ± SD		10,22 ± 12,99
Liczba dni ekspozycji na wcześniej stosowany czynnik krzepnięcia IX – n(%)	>100 dni ekspozycji	10 (29,4%)
	≤100 dni ekspozycji	24 (70,6%)
Historia hemofilii B w rodzinie – n(%)		10 (29,4%)

Tabela 99. Charakterystyka populacji włączonej do badania Shapiro i wsp. 2005 [51].

Cecha		Nonakog alfa N=63
Płeć –n(%)	Mężczyźni	62 (98,4%)
	Kobiety	1 (1,6%)
Rasa –n(%)	Biała	54 (85,7%)
	Hiszpańska	5 (7,9%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	Czarna	2 (3,2%)
	Czarno-azjatycka	1 (1,6%)
	Mieszana	1 (1,6%)
Wiek (miesiące) – mediana [zakres]		9 [0-168]
Waga (kg) – średnia ± SD		11,6 ± 8,9^
Historia hemofilii w rodzinie – n(%)		37 (58,7%)
Historia obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX w rodzinie – n(%)		1 (1,6%)
Nasilenie choroby* – n(%)	Ciężka (FIX<1%)	40 (64,5%)^
	Umiarkowanie ciężka (FIX: 1-3%)	22 (35,5%)^

*nasilenie choroby określono przed podaniem pierwszej dawki leku, ^dane dla N=62.

Tabela 100. Charakterystyka populacji włączonej do badania Roth i wsp. 2001 [52].

Cecha		Nonakog alfa N=56
Płeć męska-n(%)		56 (100%)
Rasa-n(%)	Biała	51 (91,1%)
	Afro-amerykańska	2 (3,5%)
	Azjatycka	1 (1,8%)
	Azjatycko-biała	1 (1,8%)
	Hiszpańska	1 (1,8%)
Wiek (lata) – mediana [zakres]		23 [4-56]
Nasilenie choroby* -n(%)	FIX<1%	46 (82,1%)
	FIX: 1-3%	9 (16,1%)
	FIX>3-5%	1 (1,8%)
Liczba dni wcześniejszej ekspozycji na osoczo pochodne czynniki krzepnięcia IX-n(%)	20-100	8 (14,0%)

	>100≤250	22 (39,2%)
	>250	26 (46,4%)
Wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi nabytego niedoboru odporności [^] -n(%)	Negatywny	49 (87,5%)
	Pozytywny [#]	7 (12,5%)
Wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu A [^] -n(%)	Negatywny	32 (57,1%)
	Pozytywny	24 (42,9%)
Wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B [^] -n(%)	Negatywny	5 (8,9%)
	Pozytywny	51 (91,1%)
Wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C [^] -n(%)	Negatywny	13 (23,2%)
	Pozytywny	43 (76,8%)
Wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia IX -n(%)	Negatywny	33 (59%)
	Pozytywny	22 (39%)
	Nie oceniono ^{^^}	1 (2%)

*aktywność czynnika krzepnięcia IX mierzona za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia przed podaniem pierwszej dawki nonakogu alfa, norma wynosi 100% lub 100 j.m./dL; [^]obecność przeciwciał oceniana przed rozpoczęciem badania; [#]u wszystkich 7 pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na zakażenie wirusem nabytego niedoboru odporności stwierdzono również pozytywny wynik testu na zakażenie wirusem zapalenia wątroby A, B lub C; ^{^^}zakłócenie pomiaru uniemożliwiło przeprowadzenie oceny.

Tabela 101. Charakterystyka populacji włączonej do badania Monahan i wsp. 2010 [53].

Cecha		Nonakog alfa N=25
Wiek (lata) – mediana [zakres]		2,0 [0,6; 4,0]
Wiek – n(%)	<2 lata	7 (28%)
	2-6 lat	18 (72%)
Rasa –n(%)	Biała	18 (72%)
	Inna	7 (28%)
Czas ekspozycji (dni) na wcześniej stosowany czynnik krzepnięcia IX		0
		1 (4%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



- n(%)	<20	6 (24%)
	≥20	18 (72%)
Pacjenci z założonym centralnym cewnikiem żylnym -n(%)		9 (36%)
Pacjenci, u których wystąpiło co najmniej 1 krwawienie w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie-n(%)		8 (32%)

Tabela 102. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kavakli i wsp. 2015 [54]-[56].

Cecha	Nonakog alfa N=25	
Wiek (lata) – średnia ± SD [zakres]	31,3 ± 12,6 [12,1-53,7]	
Płeć męska – n(%)	25 (100%)	
Rasa – n(%)	Biała	16 (64%)
	Azjatycka	9 (36%)
Waga (kg) - średnia ± SD	73,6 ± 19,3	
Liczba stawów docelowych - średnia ± SD	2,8 ± 1,8	

Tabela 103. Charakterystyka populacji włączonej do badania Korth-Bradley i wsp. 2016. [57].

Cecha	Nonakog alfa N=23	
Wiek (lata) – średnia [zakres]	27,4 [12-59]	
Waga (kg) - średnia [zakres]	76, 5 [43,5-172,5]	
Indeks masy ciała (kg/m ²) - średnia [zakres]	25,6 [16,3-45,1]	
Rasa – n(%)	Biała	21 (91%)
	Czarna	1 (4%)
	Hiszpańska	1 (4%)
Czas ekspozycji na inne czynniki krzepnięcia IX (dni) – średnia ± SD	480 ± 484	

Historia hemofilii B w rodzinie – n(%)	11 (48%)
--	----------

Tabela 104. Charakterystyka populacji włączonej do badania Powell 2015 [59].

Cecha	Ogólna populacja badania B-LONG N=123	Pacjenci stosujący profilaktykę przed rozpoczęciem udziału w badaniu		Pacjenci stosujący leczenie doraźne przed rozpoczęciem udziału w badaniu	
		Pacjenci stosujący cotygodniową profilaktykę eftrenonakogiem alfa N=26	Pacjenci stosujący eftrenonakog alfa w ramach profilaktyki z indywidualnie dostosowanymi odstępami pomiędzy kolejnymi infuzjami N=13	Pacjenci stosujący cotygodniową profilaktykę eftrenonakogiem alfa N=28	Pacjenci stosujący eftrenonakog alfa w ramach profilaktyki z indywidualnie dostosowanymi odstępami pomiędzy kolejnymi infuzjami N=13
Wiek (lata) – mediana (zakres)	30, 0 (12,0; 71,0)	33,5 (12,0; 71,0)	35,0 (17,0; 59,0)	28,5 (14,0; 68,0)	33,0 (12,0; 62,0)
Rasa – n(%)	Biała	73 (59,3)	17 (65,4)	10 (76,9)	5 (38,5)
	Czarna	10 (8,1)	3 (11,5)	1 (7,7)	1 (7,7)
	Azjatycka	29 (23,6)	3 (11,5)	2 (15,4)	5 (38,5)
	Rdzenni mieszkańcy Alaski oraz Indianie z obszaru Ameryki	1 (0,8)	0	0	0
	Inna	10 (8,1)	3 (11,5)	0	2 (15,4)
Region – n(%)	Europa	36 (29,3)	13 (50,0)	8 (61,5)	3 (23,1)
	Północna Ameryka	38 (30,9)	8 (30,8)	4 (30,8)	1 (7,7)
	Inny	49 (39,8)	5 (19,2)	1 (7,7)	9 (69,2)
Pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV – n(%)	9 (7,3)	3 (11,5)	0	2 (7,1)	0
Pozytywny wynik testu na obecność wirusa HCV – n(%)	70 (56,9)	16 (61,5)	7 (53,8)	17 (60,7)	7 (53,8)
Schemat profilaktyki rFIX stosowany przed rozpoczęciem udziału w badaniu – n(%)	Raz w tygodniu	-	1 (7,1) N=14	0 N=11	-
	Dwa razy w tygodniu	-	10 (71,4) N=14	7 (63,6) N=11	-
	Trzy razy w tygodniu	-	2 (14,3) N=14	4 (36,4) N=11	-
	Cztery razy w tygodniu	-	1 (7,1) N=14	0 N=11	-
Schemat profilaktyki osoczopochodnym FIX stosowany przed rozpoczęciem udziału w badaniu	Raz w tygodniu	-	2 (16,7) N=12	0 N=2	-
	Dwa razy w tygodniu	-	9 (75,0) N=12	1 (50,0) N=2	-
	Trzy razy w tygodniu	-	1 (8,3) N=12	1 (50,0) N=2	-

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



- n(%)	Cztery razy w tygodniu	-	0 N=12	0 N=2	-	-
--------	------------------------	---	-----------	----------	---	---

Tabela 105. Charakterystyka populacji włączonej do badania Buckley i wsp. 2016 [66].

Cecha		Eftrenonakog alfa N=132
Wiek (lata) – n(%)	<6 lat	17* (13%)
	6-8 lat	20* (15%)
	9-11 lat	33* (25%)
	12-14 lat	21* (16%)
	15-17 lat	41* (31%)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 106. Charakterystyka populacji włączonej do badania Goldsmith i wsp. 1999 [68].

Cecha	Nonakog alfa N=39
Wiek (lata) – średnia [zakres]	18,5 [7-75]

Tabela 107. Charakterystyka populacji włączonej do badania Herdewig i wsp. 2012 [69].

Cecha	Nonakog alfa N=36
Wiek (lata) – mediana [zakres]	16,5 [0,2-64,9]
Pacjenci wcześniej nieleczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX – n(%)	3 (8,3%)*
Pacjenci wcześniej leczeni innymi czynnikami krzepnięcia IX – n(%)	33* (91,7%)*
Obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX – n(%)	0 (0,0%)*

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 108. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ragni i wsp. 2002 [70].

Cecha		Nonakog alfa N=28
Nasilenie choroby –n(%)	Ciężka postać (FIX<0,01 unitów/ml)	17 (60,7%)

	Umiarkowana postać (FIX=0,01–0,04 unitów/ml)	6 (21,4%)
	Łagodna postać (FIX=0,05–0,10 unitów/ml)	3 (10,7%)
Nosiciele hemofilii B		2 (7,1%)
Płeć –N(%)	Mężczyźni	26 (92,9%)
	Kobiety	2 (7,1%)
Wiek (lata)	Mediana [zakres]	35,5 [3; 69]
	3-19 -n(%)	5 (17,9%)
	20-29 -n(%)	6 (21,4%)
	30-39 -n(%)	5 (17,9%)
	40-49 -n(%)	9 (32,1%)
	>50 -n(%)	3 (10,7%)
Pacjenci stosujący wcześniej leczenie osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX – n(%)		25 (89,3%)
Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV)-n(%)		3 (10,7%)
Pacjenci z negatywnym wynikiem testu na obecność wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV)-n(%)		25 (89,3%)
Zabieg chirurgiczny –n(%)	Duży	23 (63,9%)
	Mały	13 (36,1%)
Rodzaj zabiegu chirurgicznego-n(%)	Ortopedyczny	11 (30,6%)
	Dentystyczny	13 (36,1%)
	Ogólny	12 (33,3%)
	Łącznie	36
Typ infuzji rFIX	Wlew pulsacyjny	27 (75,0%)
	Wlew ciągły	9 (25,0%)
	Łącznie	36

Tabela 109. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rothschild i wsp. 2013 [72]; Rothschild i wsp. 2012 [71].

Cecha	Nonakog alfa N=55 (okres obserwacji: 2 lata)	Nonakog alfa N=56 (okres obserwacji: 3 lata)
Wiek (lata) – mediana [zakres]	17,9 [0,2; 66,9]	18,06 [0,2; 66,9]

Tabela 110. Charakterystyka populacji włączonej do badania Poon i wsp. 2002 [73].

Cecha		Nonakog alfa			Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali osoczipochodny FIX		
		Razem N=126	W wieku ≤15 lat N=41	W wieku >15 lat N=85	Razem N=74	W wieku ≤15 lat N=21	W wieku >15 lat N=53
Wiek (lata) – średnia (mediana) [zakres]		27,5 (26,5) [1; 74]	Brak danych		28,3 (28,0) [2; 74]	Brak danych	
Nasilenie choroby – n(%)	Ciężka (≤0,01 unitów/ml)	61	19	42	44	14	30
	Umiarkowana (>0,01-0,05 unitów/ml)	24	10	14	12	1	11
	Łagodna (>0,05 unitów/ml)	41	12	29	18	6	12

Tabela 111. Charakterystyka populacji włączonej do badania Shafer i wsp. 2014 [74].

Cecha		Nonakog alfa 100 j.m./kg raz w tygodniu, a następnie 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu N=22	Nonakog alfa 50 j.m./kg dwa razy w tygodniu, następnie 100 j.m./kg dwa razy w tygodniu, a następnie 100 j.m./kg raz w tygodniu N=25
Wiek (lata) – średnia (SD); mediana [zakres]		31,7 (13,4) 28,0 (9,0, 57,0)	25 (14,4) 24,0 (6,0, 64,0)
Wiek – n(%)	6-12 lat	1 (4,5)	6 (24,0)
	>12-18 lat	3 (13,6)	1 (4,0)
	>18-30 lat	8 (36,4)	12 (48,0)
	>30-50 lat	8 (36,4)	5 (20,0)
	>50 lat	2 (9,1)	1 (4,0)
Płeć męska – n(%)		22 (100)	25 (100)
Rasa – n(%)	Biała	21 (96,5)	25 (100)
	Czarna	1 (4,5)	0

Tabela 112. Charakterystyka populacji włączonej do badania Rendo i wsp. [76].

Cecha		N=412
Wiek (lata) – średnia (SD) mediana [zakres]		23 (19,8) 21 [0–79]
Wiek – n(%)	<1 rok	50 (12,1)
	0-27 dni	3 (0,7)
	28 dni do <1 rok	47 (11,4)
Płeć męska – n(%)		396 (96,1)
Płeć żeńska – n(%)		16 (3,9)
Rasa – n(%)	Biała	366 (88,8)
	Czarna	20 (4,9)
	Azjatycka	7 (1,7)
	Inna	19 (4,6)
Wcześniejsze leczenie – n(%)		274 (66,5)
Ekspozycja na czynniki krzepnięcia (dni) – średnia (SD), mediana [zakres]*		225 (312,5) 136 [0–2400]
Historia rodzinna	Hemofilia B	202 (49,0)
	Obecność inhibitorów FIX	2 (0,5)
	Alergie na produkt FIX	3 (0,7)

*N=215

Tabela 113. Charakterystyka populacji włączonej do badania Recht i wsp. 2011 [77].

Cecha		Wszyscy pacjenci N=180	Pacjenci stosujący rFIX (nonakog alfa) N=163	Pacjenci stosujący osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX N=88	Pacjenci u których wystąpiły reakcje alergiczne N=7	Pacjenci, u których nie wystąpiły reakcje alergiczne N=173
Wiek (lata)-średnia [zakres]		18,05 [1,4-82,6]	17,7 [2,4-82,6]	20,1 [3,3-82,4]	21,53 [6,2-77,8]	17,91 [2,4-82,6]
Płeć –n(%)	Mężczyźni	177 (98,3%)	160 (98,2%)	86 (97,7%)	7 (100,0%)	170 (98,3%)
	Kobiety	3 (1,7%)	3 (1,8%)	2 (2,3%)	0 (0,0%)	3 (1,7%)
Rasa –n(%)	Kaukaska	154 (85,6%)	143 (87,7%)	73 (83,0%)	3 (42,9%)	151 (87,3%)
	Czarna	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
	Azjatycka	2 (1,1%)	1 (0,6%)	2 (2,3%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)

	Hiszpańska	5 (2,8%)	4 (2,5%)	4 (4,6%)	2 (28,6%)	3 (1,7%)
	Inna	4 (2,2%)	3 (1,8%)	1 (1,1%)	1 (14,3%)	3 (1,7%)
	Nieznana	14 (7,8%)	11 (6,8%)	7 (8,0%)	1 (14,3%)	13 (7,5%)
Historia alergii w rodzinie –n(%)	Tak	24 (13,3%)	22 (13,5%)	15 (17,1%)	3 (42,9%)	21 (12,1%)
	Nie	67 (37,2%)	61 (37,4%)	35 (39,8%)	0 (0,0%)	67 (38,7%)
	Nieznana	89 (49,4%)	80 (49,1%)	38 (43,2%)	4 (57,1%)	85 (49,1%)
Historia alergii u pacjenta –n(%)	Tak	50 (27,8%)	47 (28,8%)	25 (28,4%)	6 (85,7%)	44 (25,4%)
	Nie	119 (66,1%)	107 (65,6%)	56 (63,6%)	1 (14,3%)	118 (68,2%)
	Nieznana	11 (6,1%)	9 (5,5%)	7 (8,0%)	0 (0,0%)	11 (6,4%)
Genotyp hemofilii B –n(%)	Mutacja punktowa	62 (34,4%)	53 (32,5%)	35 (39,8%)	2 (28,6%)	60 (34,7%)
	Całkowita delecja genu	13 (7,2%)	10 (6,1%)	8 (9,1%)	3 (42,9%)	10 (5,8%)
	Nieznana	105 (58,3%)	100 (61,4%)	45 (51,1%)	2 (28,6%)	103 (59,5%)
Postać hemofilii B –n(%)	Ciężka (FIX<1%)	79 (43,9%)	70 (42,9%)	47 (53,4%)	5 (71,4%)	74 (42,8%)
	Umiarkowana (FIX: 1-5%)	64 (35,6%)	60 (36,8%)	32 (36,4%)	2 (28,6%)	62 (35,8%)
	Łagodna (FIX>5-25%)	37 (20,6%)	33 (20,3%)	9 (10,2%)	0 (0,0%)	37 (21,4%)

14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 3 badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania eftrenonakogu alfa w leczeniu chorych z hemofilią B. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt

odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Alprolix® stosowanego w leczeniu chorych z hemofilią B, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 114. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania eftrenonakogu alfa u pacjentów z hemofilią B [80]–[83].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[80]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02392156. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIII Fc and rFIX Fc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes <u>Sponsor badania:</u> Biogen.</p>	<p>Badanie obserwacyjne kohortowe, prospektywne. Badanie oceniające efektywność kliniczną leczenia profilaktycznego rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII i IX połączonymi z białkiem fuzyjnym Fc.</p>	<p>Badanie zakończone z powodu trudności w rekrutacji pacjentów.</p>	<p>Pacjenci z udokumentowaną medycznie diagnozą hemofilii A lub B.</p>	<p>3 osoby.</p>	<p>Grupa I: rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (efmoroktokog alfa, produkt leczniczy Elocta) w dawce ustalonej przez lekarza zgodnie z zaleceniami producenta. Grupa II: rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII lub osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII w dawce ustalonej przez lekarza zgodnie z zaleceniami producenta. Grupa III: rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa, produkt leczniczy Alprolix) w dawce ustalonej przez lekarza zgodnie z zaleceniami producenta. Grupa IV: rekombinowany czynnik krzepnięcia IX lub osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX w dawce ustalonej przez lekarza zgodnie z zaleceniami producenta. <u>Czas trwania terapii:</u> 14 miesięcy.</p>	<p>Lipiec 2015/ styczeń 2020.</p>
[81]- [82]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02234310/ 2013-003629-27. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BII029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B. <u>Sponsor badania:</u> Biogen Idec Research Ltd</p>	<p>Badanie otwarte, wieloośrodkowe. Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo eftrenonakogu alfa u pacjentów wcześniej nieleczonych innymi czynnikami krzepnięcia IX.</p>	<p>Trwa rekrutacja.</p>	<p>Pacjenci w wieku <18 lat z hemofilią B nieleczeni wcześniej innymi czynnikami krzepnięcia IX.</p>	<p>54/60 pacjentów.</p>	<p>Eftrenonakog alfa (nie podano dawkowania). <u>Czas trwania terapii:</u> gdy co najmniej 40 pacjentów będzie przyjmować eftrenonakog alfa przez co najmniej 100 dni ekspozycji.</p>	<p>Listopad 2014/ czerwiec 2019</p>
[83]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02796222 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Factor Product Utilization and Health</p>	<p>Badanie obserwacyjne kohortowe, prospektywne.</p>	<p>Trwa rekrutacja pacjentów.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 12 lat z ciężką lub umiarkowaną postacią</p>	<p>120 pacjentów.</p>	<p>Grupa I: leczenie profilaktyczne efmoroktokogiem alfa (rFVIII Fc) u pacjentów wcześniej otrzymujących</p>	<p>Kwiecień 2016/sierpień 2019</p>

14.5. Badania nieopublikowane

14.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	Outcomes in Patients With Hemophilia A and B in Canada: An Observational Study of Real-world Outcomes <u>Sponsor badania:</u> <i>University of British Columbia</i>			hemofilii A lub B.		leczenie doraźne lub profilaktyczne innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII (nie podano dawkowania). Grupa II: leczenie doraźne lub profilaktyczne innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII (nie podano dawkowania). Grupa III: profilaktyczne podawanie eftrenonakogu alfa (rFIXFc) u pacjentów wcześniej otrzymujących leczenie doraźne lub profilaktyczne innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia IX (nie podano dawkowania). Grupa IV: leczenie doraźne lub profilaktyczne innymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia IX (nie podano dawkowania). <u>Czas trwania terapii:</u> 24 miesiące.	

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 21 badań klinicznych o niższej wiarygodności opisanych w 22 referencjach:

- 5 analiz przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania B-LONG dotyczącego stosowania eftrenonakogu alfa (rFIXFc): [58], [59], [60], [61], [62];
- 2 analizy farmakokinetyczne porównujące eftrenonakog alfa (rFIXFc) vs nonakog alfa (rFIX): [63], [64];
- 3 badania retrospektywne: 2 badania opisowe dotyczące eftrenonakogu alfa (rFIXFc) [65], [66] i 1 badanie z grupą kontrolną dotyczące nonakogu alfa (rFIX): [77];
- 1 porównawcze badanie terenowe dotyczące oceny przydatności dostępnych jednostopniowych testów krzepliwości oraz narzędzi wykorzystywanych do ceny aktywności rFIXFc w próbkach krwi [67],

- 2 badania prospektywne eksperymentalne – [68] (dotyczące profilu farmakokinetycznego nonakogu alfa) i [70] (badanie omówione w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności ponieważ w badaniu brali udział pacjenci niezależnie od nasilenia choroby, a samo badanie dotyczyło jedynie leczenia okołoperacyjnego a nie profilaktyki krwawień)
- 3 badania prospektywne opisowe opisane w 4 referencjach dotyczące nonakogu alfa (rFIX): [69], , [71]–[72], [73] (badanie oceniające bezpieczeństwo nonakogu alfa (produkt leczniczy BeneFIX®) po wprowadzeniu leku do obrotu);
- 3 analizy post-hoc badań dotyczących nonakogu alfa (rFIX): [74], [75], [76];
- 2 opisy przypadku dotyczące nonakogu alfa (rFIX): [78], [79], stosowanych w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

Tabela 115. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania eftrenonakogu alfa-rFIXFc u pacjentów z hemofilią B.

Eftrenonakog alfa (rFIXFc)	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Analizy przeprowadzone w oparciu o wyniki badania B-LONG	
Auerswald i wsp. 2013 [58] (abstrakt konferencyjny)	<p>Analiza oceniająca skuteczność kliniczną rFIXFc (eftrenonakog alfa) na podstawie wyników badania B-LONG, w którym wzięło udział 123 pacjentów z ciężką hemofilią typu B, z 50 ośrodków klinicznych na całym świecie.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Eftrenonakog alfa był dobrze tolerowany przez pacjentów i charakteryzował się około 2,4 razy dłuższym okresem półtrwania w porównaniu do konwencjonalnego rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (produkt leczniczy BeneFIX).</p>
WNIOSKI	Uzyskane wyniki wskazują, że rFIXFc jest bezpieczny, a w porównaniu do rFIX ma ponad dwukrotnie dłuższy okres półtrwania.
Powell i wsp. 2015 [59]	<p>Analiza post hoc badania B-LONG.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Przeanalizowano dane dotyczące pacjentów uzyskane przed rozpoczęciem badania oraz dane pozyskane w trakcie trwania badania B-LONG aby ocenić zastosowany schemat dawkowania, tygodniowe zużycie leku oraz wskaźnik ABR. Farmakokinetyczny model populacyjny został wykorzystany do opracowania profili aktywności czynnika krzepnięcia IX podczas leczenia profilaktycznego rFIXFc oraz rFIX. Ocenie podano 39 pacjentów wcześniej otrzymujących leczenie profilaktyczne innymi czynnikami krzepnięcia IX. Przed rozpoczęciem badania większość pacjentów (69,2%) otrzymywało rFIX dwa razy w tygodniu, natomiast w trakcie badania pacjentom wstrzykiwano rFIXFc raz co każde 1-2 tygodni przy 30-50% redukcji w tygodniowym zużyciu leku. W trakcie badania szacowany średni wskaźnik ABR był niższy niż obserwowany przed rozpoczęciem badania. Na podstawie modelu farmakokinetycznego wyznaczono, że stosowanie rFIXFc w dawce 50 j.m./kg raz w tygodniu lub 100 j.m./kg co każde 10 dni pozwala na utrzymanie stałego poziomu czynnika IX powyżej ≥ 1 j.m./dL w przypadku odpowiednio 95,4% i 89,2% pacjentów.</p>

WNIOSKI	Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie leczenia profilaktycznego rFIXFc pozwala na znaczne zmniejszenie częstości wstrzyknięć leku, jak również pozwala zmniejszyć zużycie leku, a równocześnie wiąże się z większym prawdopodobieństwem utrzymania aktywności czynnika krzepnięcia IX powyżej 1 j.m./dL i mniejszą częstością krwawień w porównaniu do leczenia profilaktycznego konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia IX.
Powell i wsp. 2014 [60]	<p>Celem przeprowadzonej analizy w oparciu o wyniki badania B-LONG była ocena skuteczności rFIXFc w leczeniu krwawień u pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne. Przeprowadzono oszacowanie poziomu aktywności czynnika krzepnięcia IX dla hipotetycznych 1000 pacjentów przy użyciu populacyjnego modelu farmakokinetycznego, w oparciu o dane farmakokinetyczne zebrane od 123 pacjentów z fazy 3 badania B-LONG oraz od 12 pacjentów z fazy 1/2a badania przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z hemofilią B [103] (badanie [103] nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie ponieważ dotyczyło tylko pacjentów dorosłych).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W badaniu B-LONG najczęściej stosowaną wyjściową dawką profilaktyczną było 50 j.m./kg wstrzykiwane raz w tygodniu, minimalna przerwa pomiędzy dawką profilaktyczną, a podaniem leku doraźnie po wystąpieniu krwawienia wynosiła 24 godz. W grupie pacjentów stosujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne rFIXFc (Grupa I) krwawienia wystąpiły u 47/61 pacjentów, łącznie odnotowano 167 krwawień. W grupie stosującej zindywidualizowane profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku (Grupa II), krwawienia wystąpiły u 15/26 pacjentów, łącznie odnotowano 67 epizodów krwawienia. Mediana wskaźnika ABR wynosiła 2,95 w grupie I i 1,38 w grupie 2. Do opanowania krwawienia wystarczyło jedno wstrzyknięcie leku w przypadku 85% krwawień występujących u pacjentów z grupy I i 85,1% krwawień występujących u pacjentów z grupy II. Mediana dawki leku przypadająca na jedno wstrzyknięcie leku wynosiła 47,11 j.m./kg [IQR: 31,75–56,03] w grupie I oraz 44,78 j.m./kg [IQR: 33,63–74,33] w grupie II.</p> <p>Oszacowane na podstawie modelu szczytowe stężenie leku zawierało się w granicach normy.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>rFIXFc był generalnie dobrze tolerowany przez pacjentów, nie odnotowano żadnego zakrzepowego zdarzenia naczyniowego.</p>
WNIOSKI	Oszacowania wskazują, że maksymalne stężenie leku w osoczu jest szybko osiągnięte. Dodatkowo wykazano, że profilaktyczna terapia rFIXFc jest zarówno bezpieczna jak i skuteczna w leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią B.
Shapiro i wsp. 2016 [61]	<p>Celem przeprowadzonej analizy post hoc w oparciu o wyniki badania B-LONG była ocena wskaźników ABR w trakcie trwania badania u pacjentów stosujących zindywidualizowane leczenie profilaktyczne rFIXFc, i u których utrzymano stały schemat dawkowania w odstępach co najmniej 14 dniowych. W analizie uwzględniono tylko pacjentów, którym podawano rFIXFc w ramach zindywidualizowanej profilaktyki przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Mediana wskaźnika ABR w trakcie badania była niska u pacjentów przyjmujących kolejne dawki leku w odstępach ponad 14 dniowych (ABR=0,00; IQR: 0,00; 2,61), a w przypadku pacjentów u których przerwa pomiędzy kolejnymi podaniami leku wynosiła 10-14 dni wskaźnik ABR wynosił 0,99 (IQR: 0,00; 4,43). Tendencja do mniejszej liczby stawów docelowych (obserwowanych na początku badania) została zaobserwowana u pacjentów przyjmujących lek w odstępach co najmniej 14 dniowych – u 12/13 pacjentów (92,3%) nie występował żaden staw docelowy na początku badania. Natomiast wśród pacjentów stosujących rFIXFc co 10-14 dni, u 10/14 (71,4%) pacjentów nie obserwowano występowania żadnego stawu docelowego na początku badania. W przypadku pacjentów stosujących rFIXFc w odstępach co najmniej 14 dniowych zaobserwowano również tendencję do dłuższego czasu rozkładu leku (mediana okresu półtrwania wynosiła 109,98; IQR: 81,02-129,31 godzin) niż u pacjentów stosujących 10-14 dniowe przerwy pomiędzy kolejną dawką (mediana okresu półtrwania wynosiła 93,17; IQR: 77,17-132,22 godzin), jak również tendencję do niższego klirensu – mediana klirensu wynosiła 2,31 (IQR: 2,10[2,63] ml/godz./kg u pacjentów stosujących co najmniej 14 dniowe przerwy pomiędzy wstrzyknięciami leku i 2,58 (IQR: 2,31-3,11) ml/godz./kg u pacjentów otrzymujących wstrzyknięcie leku co 10-14 dni.</p>
WNIOSKI	Uzyskane wyniki wykazały, że około 50% pacjentów leczonych rFIXFc w ramach zindywidualizowanej profilaktyki w trakcie badania B-LONG stosowała lek w odstępach co najmniej 14 dniowych i utrzymywała wskaźnik ABR na niskim poziomie.
Hermans i wsp. 2014 [62]	<p>Analiza post-hoc badania B-LONG mająca na celu określenie związku pomiędzy tendencją do krwawień, a poziomem aktywności czynnika krzepnięcia IX. Ciągłe profile aktywności czynnika krzepnięcia IX w czasie po wstrzyknięciu każdej dawki leku w trakcie trwania badania dla każdego pacjenta zostały opracowane przy użyciu modelowania farmakokinetycznego. Łączny czas, kiedy aktywność czynnika IX znajdowała się poniżej wymaganego poziomu została przeliczona i znormalizowana w celu uzyskania rocznego czasu aktywności FIX poniżej wartości 1, 3 i 5 j.m./dL. Związek pomiędzy liczbą krwawień a rocznym czasem aktywności FIX poniżej 1, 3 i 5 j.m./dL został oszacowany przy użyciu negatywnego dwumianowego modelu regresji.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Łącznie dla 106 pacjentów z badania B-LONG dostępne były wystarczające informacje do przeprowadzenia analizy. Mediana rocznego czasu aktywności czynnika krzepnięcia IX poniżej poziomu 1 j.m./dL wynosiła 0 dni w przypadku leczenia profilaktycznego w porównaniu do 146 dni w przypadku leczenia doraźnego. Częstość krwawień u pacjentów leczonych rFIXFc zwiększała się przy równoczesnym zwiększeniu czasu aktywności FIX poniżej poziomu 1 j.m./dL ($p < 0,001$). Stwierdzono również istotny związek pomiędzy łącznym czasem aktywności FIX poniżej 1, 3 i 5 j.m./dL a częstością krwawień ($p < 0,005$).</p>
WNIOSKI	Autorzy analizy wykazali związek pomiędzy częstością występowania krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią B a czasem aktywności czynnika krzepnięcia IX poniżej poziomu 1, 3 i 5 j.m./dL. Wyniki te potwierdzają konieczność utrzymywania w trakcie leczenia profilaktycznego aktywności czynnika krzepnięcia IX na minimalnym poziomie co najmniej 1%.
Badanie retrospektywne, opisowe	

<p>Croteau i wsp. 2015 [65] (abstrakt konferencyjny)</p>	<p>Celem badania była ocena przejścia pacjentów do leczenia czynnikami krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania (rFVIII Fc i rFIX Fc) w ramach realnej praktyki klinicznej, w oparciu o dane dotyczące dawkowania oraz profilu farmakokinetycznego.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Przeanalizowano 13 pacjentów z ciężką postacią hemofilii, którzy zmienili swój schemat leczenia na terapię czynnikami o przedłużonym okresie półtrwania, z czego 8 pacjentów cierpiących na hemofilię A rozpoczęło stosowanie rFVIII Fc (efmoroktokog alfa; produkt leczniczy Elocta), a 5 pacjentów z hemofilią B rozpoczęło leczenie rFIX Fc (eftrenonakog alfa, produkt leczniczy Alprolix). Zakres wieku pacjentów poddanych analizie wynosił 3-58 lat. Mediana okresu półtrwania dla rFVIII Fc wynosiła 14,6 godzin. Aktywność czynnika krzepnięcia IX po zastosowaniu rFIX Fc wynosiła 2-15% w 7 dniu terapii. Eftrenonakog alfa (rFIX Fc) stosowano w dawce 50 j.m./kg/tydzień. Czterech z ośmiu pacjentów stosujących rFVIII Fc powróciło do leczenia stosowanym wcześniej konwencjonalnym czynnikiem krzepnięcia VIII ze względu na jedynie minimalnie wydłużony okres półtrwania rFVIII Fc, wystąpienie krwawienia lub z powodu kwestii związanych z kosztami leczenia. Spośród pozostałych 9 pacjentów (w tym 5 przyjmujących rFIX Fc) 3 utrzymało standardowe leczenie czynnikiem krzepnięcia z powodu występowania krwawień.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Ze względu na duże różnice w czasie półtrwania i strategiach dawkowania czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania konieczne jest uzyskanie przynajmniej minimalnych informacji z zakresu profili farmakokinetycznych leków z tej grupy, aby było możliwe ich porównanie względem konwencjonalnych czynników krzepnięcia krwi. Autorzy wykazali, że około połowa analizowanych pacjentów kontynuowała leczenie czynnikami o przedłużonym okresie półtrwania.</p>
<p>Buckley i wsp. 2016 [66] (abstrakt konferencyjny)</p>	<p>Celem badania była analiza rzeczywistych przerw pomiędzy podaniem kolejnej dawki rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania (rFIX Fc i rFVIII Fc) u pacjentów pediatrycznych (dzieci w wieku <18 lat) z hemofilią (odpowiednio B i A) w oparciu o dane z aptek. W uwzględniono 132 pacjentów w wieku <18 lat z hemofilią B.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Częstość podawania rFIX Fc wahała się w zakresie od co dwa dni do co 15 dni. Jednak najczęściej stosowanym schematem podawania rFIX Fc było wstrzykiwanie leku raz w tygodniu – taki schemat stosowało 94% dzieci w wieku <6 lat, 65% dzieci w wieku 6-8 lat, 81% dzieci w wieku 9-11 lat, 71% dzieci w wieku 12-14 lat i 78% dzieci w wieku 15-17 lat. Spośród pacjentów leczonych rFIX Fc, którzy wcześniej stosowali inne rFIX (n=33) u 85% pacjentów podczas przyjmowania rFIX Fc wydłużono przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym uwalnianiu pozwala na zmniejszenie częstości wstrzyknięć leku w porównaniu do konwencjonalnych czynników krzepnięcia.</p>
<p>Porównawcze badanie terenowe</p>	
<p>Sommer i wsp. 2014 [67]</p>	<p>Celem badania była ocena przydatności dostępnych jednostopniowych testów krzepliwości oraz narzędzi wykorzystywanych do oceny aktywności rFIX Fc w próbkach krwi. Do laboratoriów dostarczano próbki krwi pacjentów cierpiących na hemofilię wzbogaconych rFIX Fc lub rFIX (Benefix) w ilości 0,80 j.m./ml; 0,20 j.m./ml lub 0,05 j.m./ml. Laboratoria przeprowadzały ocenę aktywności czynnika IX w dostarczonych próbkach używając standardowego, stosowanego w danym laboratorium jednostopniowego testu krzepliwości jak również przeprowadzono ocenę krzepliwości korzystając z domowych testów/ urządzeń do oceny krzepliwości krwi.</p> <p>WYNIKI</p> <p>Średni odzysk rFIX (średnia z 30 laboratoriów) wynosił 121%, 144%, i 168% dla oczekiwanej nominalnej wartości odpowiednio: 0,80 j.m./ml; 0,20 j.m./ml lub 0,05 j.m./ml. Z kolei średni odzysk rFIX Fc (z 30 laboratoriów) wynosił 88%, 107%, i 132% dla oczekiwanej nominalnej wartości odpowiednio: 0,80 j.m./ml; 0,20 j.m./ml lub 0,05 j.m./ml. Wszystkie oznaczenia koncentracji rFIX były zawyżone w ocenach większości laboratoriów. Natomiast aktywność rFIX Fc była zależna od zastosowanych odczynników podczas oznaczenia – oznaczenia z zastosowaniem kwasu ellagowego i krzemionki wskazywały na wyższe wartości rFIX Fc niż w trakcie oznaczeń z zastosowaniem kaolinu, gdzie aktywność rFIX Fc była zaniżona względem wartości rzeczywistych. W porównaniu do jednostopniowego testu krzepliwości oraz wartości nominalnej, test chromogeny wykazywał niższą aktywność rFIX (Benefix). Natomiast oznaczenie aktywności rFIX Fc testem chromogenym wykazało porównywalną koncentrację względem wartości nominalnych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Badanie ujawniło różnice w oznaczeniach aktywności czynnika krzepnięcia IX w zależności od zastosowanej metody oznaczenia i zastosowanych odczynników. Stwierdzono że oznaczone jednostopniowych testem krzepliwości stężenia czynnika IX odbiegały od rzeczywistych, w większości przypadków aktywność czynnika IX była zawyżona. Obserwowano również znaczne różnice pomiędzy laboratoriami w uzyskiwanych rezultatach przeprowadzonych oznaczeń. Jednak w porównaniu do dokładności pomiarów laboratoryjnych aktywności produktów rFIX, większość laboratoriów oceniała aktywność rFIX Fc z akceptowalnym poziomem dokładności i wiarygodności przy pomocy rutynowych jednostopniowych testów krzepliwości jak i komercyjnie dostępnych zestawów.</p>

ABR – (ang. *annual bleeding rate*) roczny współczynnik krwawień; rFIX Fc-rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc; rFIX-rekombinowany czynnik krzepnięcia, IQR-rozstęp międzykwartyłowy.

Tabela 116. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania nonakogu alfa – rFIX u pacjentów z hemofilią B.

Nonakog alfa (rFIX)	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Analizy post-hoc	

Shafer i wsp. 2014 [74]	<p>Analiza post hoc wielośrodkowego, otwartego badania przeprowadzonego w układzie krzyżowym (Valentino i wsp. 2014 [34]–[37]) oceniającego wpływ sezonowości na częstość krwawień oraz nasilenie bólu u pacjentów z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilii B.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Obserwowane wartości rocznego wskaźnika krwawień u pacjentów w czasie trwania leczenia na żądanie nie wskazują na istnienie związku pomiędzy sezonowością a częstością występowania krwawień. Również analiza dolegliwości bólowych związanych z epizodami krwawienia nie wskazała na ich możliwy związek z czasem.</p>
WNIOSKI	Przeprowadzona analiza nie wykazała związku pomiędzy sezonowością a częstością krwawień i dolegliwościami bólowymi u pacjentów z hemofilii B.
Korth-Bradley i wsp. 2015 [75] (abstrakt konferencyjny)	<p>Analiza post-hoc dwóch badań ([34]–[38] i [53]–[56]) dotyczących leczenia profilaktycznego rFIX (nonakog alfa) pacjentów (dzieci i dorosłych) z umiarkowanie ciężką do ciężkiej postacią hemofilii B. Celem analizy była ocena wpływu resztkowego poziomu aktywności czynnika krzepnięcia IX podczas cotygodniowego leczenia profilaktycznego. Łącznie analizą objęto 71 pacjentów i zbadano próbki krwi pobrane około tygodnia (144-192 godzin) po podaniu dawki leku. Analizę krzywej przeżycia przeprowadzono przy użyciu metody Kaplan-Meier porównując schemat leczenia rFIX 100 j.m./kg raz w tygodniu z terapią rFIX 50 j.m./kg dwa razy tygodniu. Niepowodzenie leczenia definiowano jako wystąpienie 2 samoistnych krwawień do stawów w trakcie leczenia profilaktycznego. Okres leczenia profilaktycznego wynosił 4 miesiące w pierwszym badaniu i 12 miesięcy w 2. badaniu.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Na 47 dostępnych próbek w 30 stwierdzono stężenie FIX>2 j.m./dL (mediana: 4,0 j.m./dL; zakres: 2,0-11,4 j.m./dL), okres półtrwania wynosił 33 godziny. Mediana wskaźnika ABR u 67 poddanych analizie pacjentów stosujących profilaktykę rFIX 100 j.m./kg raz w tygodniu wynosiła 1. Analiza krzywej przeżywalności w czasie od początku leczenia aż do wystąpienia drugiego samoistnego krwawienia do stawów nie wykazała istotnych różnic pomiędzy analizowanymi schematami leczenia profilaktycznego (p=0,42).</p>
WNIOSKI	Przeprowadzono analiza wykazała, że resztkowy poziom aktywności czynnika krzepnięcia IX po około tygodniu od wstrzyknięcia leku potwierdza skuteczność stosowanego schematu cotygodniowego leczenia profilaktycznego u pacjentów z umiarkowanie ciężką do ciężkiej hemofilii B, a okres półtrwania rFIX jest dłuższy niż wcześniej raportowano.
Rendo i wsp. 2015 [76]	<p>Analiza post hoc wyników z 6 badań prospektywnych dotyczących nonakogu alfa w leczeniu pacjentów z hemofilii B ([51], [53], [39], [34]–[36], [42], 6 badanie było badaniem niepublikowanym). Celem analizy była ocena profilu bezpieczeństwa nonakogu alfa.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Łącznie 412 pacjentów otrzymywało nonakog alfa. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 220 pacjentów (53,4%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka, zapalenie nosogardzieli i kaszel. U 48 pacjentów odnotowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – najczęściej raportowano: reakcje nadwrażliwości, pokrzywkę, rozwój inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, gorączka. U 74 pacjentów (18,0%) wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, a u 31 (7,5%) pacjentów odnotowano 37 zdarzeń o szczególnym znaczeniu (objawy alergiczne, rozwój inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, brak efektów, aglutynacja czerwonych krwinek w strzykawce lub fiolce, tworzenie skrzepu). Z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wycofano się 6 pacjentów, a czterech pacjentów zmarło w trakcie trwania terapii (nie stwierdzono związku pomiędzy zastosowanym leczeniem a śmiercią pacjenta).</p>
WNIOSKI	Uzyskane wyniki potwierdziły bezpieczeństwo stosowania nonakogu alfa u pacjentów z hemofilii B.
Badania prospektywne, opisowe	
Herdewig i wsp. 2012 [69] (abstrakt konferencyjny)	<p>Badanie nieinterwencyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rFIX (BeneFIX) w trakcie 48-miesiący badania.</p> <p>Do badania włączono wszystkich pacjentów stosujących rFIX (BeneFIX) – N=54.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Po 48 miesiącach, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rFIX można było przeprowadzić u 36 z 54 włączonych do badania pacjentów, z czego 3 nie było wcześniej leczonych żadnymi czynnikami krzepnięcia. Średnia roczna dawka leku wynosiła 120 747 j.m./rok w trakcie leczenia profilaktycznego, 70 134 j.m./rok w trakcie leczenia doraźnego i 128 158 j.m./kg w przypadku pacjentów stosujących oba schematy leczenia. U pacjentów ogółem odnotowano wystąpienie krwawień, których mediana wyniosła 6,5 w trakcie trwania okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 930 dni. Rocznie występowało 1,9 krwawień (mediana), 0,90 w trakcie leczenia profilaktycznego, 3,71 w trakcie leczenia doraźnego i 6,21 u pacjentów stosujących oba schematy leczenia.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U pacjentów nie odnotowano rozwoju hemofilii powikłanej obecnością inhibitora czynnika krzepnięcia IX, ani nie raportowano żadnych reakcji alergicznych. U 10 pacjentów odnotowano łącznie 56 zdarzeń niepożądanych, żadne z nich nie było związane z leczeniem rFIX (BeneFIX). U 9 pacjentów odnotowano 24 ciężkie zdarzenia niepożądane i 1. z nich zostało przed badaczem uznane za działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.</p>
WNIOSKI	Uzyskane wyniki wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rFIX (BeneFIX) w leczeniu pacjentów z hemofilii B.

<p>Rothschild i wsp. 2013 [72]; Rothschild i wsp. 2012 [71] (abstrakty konferencyjne)</p>	<p>Celem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej długotrwałej terapii rFIX (BeneFIX) u francuskich pacjentów cierpiących na hemofilię B.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Wyniki po 3 latach: Wszyscy pacjenci (N=56) otrzymywali rFIX, z czego analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono u 37 pacjentów, u których: raportowano aktywność FIX\leq1%, nie odnotowano występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, którzy odbyli więcej niż 1. wizytę kontrolną w trakcie okresu obserwacji i dostarczyli wystarczających informacji z prowadzonego dzienniczka. Średnia dawka rFIX na jedno wstrzyknięcie podczas leczenia profilaktycznego wynosiła 46,3 \pm 12,38 j.m./kg (mediana: 45,7; zakres: 25-68). Wskaźnik ABR wynosił odpowiednio 4,4\pm3,7 (mediana 4,4) podczas leczenia profilaktycznego i 12,8\pm11,8 (mediana 8,6) podczas leczenia doraźnego. Łącznie odnotowano 627 epizodów krwawienia, głównie do stawów (42,6%). Ogólnie 84,2% krwawień do opanowania wymagało 1-2 wstrzyknięć leku. Średnia dawka rFIX na jedno wstrzyknięcie dla wszystkich epizodów krwawienia wynosiła 48,4 \pm 12,8 j.m./kg (mediana 49,7; zakres: 29-74). Zarówno pacjenci jak i badacze w większości przypadków ocenili skuteczność terapii jako doskonałą albo dobrą.</p> <p>Wyniki po 2 latach: Wszyscy pacjenci (N=55) otrzymywali rFIX, z czego analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono u 27 pacjentów, u których: raportowano aktywność FIX\leq1%, nie odnotowano występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, którzy odbyli więcej niż 1. wizytę kontrolną w trakcie okresu obserwacji i dostarczyli wystarczających informacji z prowadzonego dzienniczka. Średnia dawka rFIX na jedno wstrzyknięcie podczas leczenia profilaktycznego wynosiła 45,2 \pm 11,1 j.m./kg (mediana: 42,6; zakres: 25-69). Wskaźnik ABR wynosił odpowiednio 4,2\pm4,6 (mediana 4,1) podczas leczenia profilaktycznego i 17,7\pm13,2 (mediana 19,5) podczas leczenia doraźnego. Łącznie odnotowano 323 epizodów krwawienia, głównie do stawów (59,4%). Ogólnie 85,1% krwawień do opanowania wymagało 1-2 wstrzyknięć leku. Średnia dawka rFIX na jedno wstrzyknięcie dla wszystkich epizodów krwawienia wynosiła 46,4 \pm 14,4 j.m./kg (mediana 45,1; zakres: 25-73).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Wyniki po 3 latach: U jednego dziecka (wcześniej nie leczonego innymi czynnikami krzepnięcia) po 14 dniach ekspozycji na rFIX podawany w dawce 83 j.m./kg/dwa razy w tygodniu, raportowano powstanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.</p> <p>Wyniki po 2 latach: U żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia IX ani reakcji alergicznych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>W badaniu wykazano, że długotrwałe leczenie rFIX (BeneFIX) jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z hemofilią B. Występowanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX nie jest zbyt częste i raportowane było u <2% pacjentów w hemofilią B – obserwowany jest silny związek pomiędzy rozwojem inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, a całkowitą delecją genu kodującego czynnik FIX.</p>
<p>Poon i wsp. 2002 [73]</p>	<p>W badaniu przedstawiono kanadyjskie dane dotyczące bezpieczeństwa rFIX (BeneFIX) po wprowadzeniu leku do obrotu. W ramach analizy bezpieczeństwa terapii rFIX po dopuszczeniu go do obrotu, przeanalizowano rozwój inhibitorów czynnika krzepnięcia IX u chorych na hemofilię B stosujących nonakog alfa; N=244.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA I FARMAKOKINETYKA Odzysk po wstrzyknięciu rFIX u 126 pacjentów (średnia=0,77; mediana=0,72, zakres:0,36-1,85; 95%CI: 0,74-0,81; wyrażony jako wzrost aktywności czynnika krzepnięcia IX w unitach/dL per j.m./kg) był istotnie statystycznie niższy niż odzysk obserwowany po ostatnim wstrzyknięciu osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX u 74 pacjentów (średnia=1,05; mediana=1,00; zakres: 0,37-2,29; 95%CI: 0,99-0,97). Odzysk rFIX w grupie pacjentów w wieku \leq15 lat (n=41; średni odzysk=0,64) oraz w grupie pacjentów >15 lat (n=85; średni odzysk=0,84) był istotnie statystycznie niższy niż obserwowany po podaniu osoczopochodnego czynnika krzepnięcia (pacjenci w wieku\leq15 lat: n=21; średni odzysk=0,91; pacjenci w wieku>15 lat: n=53, średni odzysk=1,10). W przypadku zarówno rekombinowanego jak i osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX, odzysk był niższy w grupie pacjentów w wieku \leq15 lat a porównaniu do grupy starszych pacjentów w wieku>15 lat. U dwóch z 244 pacjentów stosujących rFIX przez okres 5 lat obserwowano rozwój <i>de novo</i> inhibitorów czynnika krzepnięcia IX, co związane było z wystąpieniem anafilaksji. Częstość występowania inhibitorów była porównywalna z częstością obserwowaną u pacjentów stosujących osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX. Nie obserwowano żadnych innych ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Uzyskane wyniki potwierdzają bezpieczeństwo terapii rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (nonakog alfa, BeneFIX) pacjentów z hemofilią B.</p>
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne</p>	
<p>Ragni i wsp. 2002 [70]</p>	<p>Analiza skuteczności klinicznej rFIX (BeneFIX) u pacjentów z hemofilią B o nasileniu od łagodnego do ciężkiego, poddawanych zabiegom chirurgicznym; N=28.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Z 28 pacjentów włączonych do badania 26 cierpiało na hemofilię B, a 2 kobiety były nosicielkami. Łącznie pacjenci przeszli 36 zabiegów chirurgicznych. Na ciężką postać hemofilii B cierpiało 17 pacjentów (poziom FIX<0,001 j.m./ml), 6 na umiarkowaną (poziom FIX 0,01-0,04 j.m./ml) a 3 na łagodną postać choroby (poziom FIX\geq0,05 j.m./ml). Stwierdzono silną korelację pomiędzy zastosowaną dawką rFIX przed operacją, a obserwowaną aktywnością FIX po wstrzyknięciu, r=0,61; p=0,0158. Zarówno okołooperacyjna jak i pooperacyjna utrata krwi była porównywalna do utraty przewidywanej u pacjentów nie cierpiących na hemofilię. Odpowiedź hemostatyczna została oceniona jako doskonała lub dobra w przypadku 34/35 zabiegów operacyjnych (97,1%). Transfuzja krwi była konieczna podczas 5/36 operacji (13,9%) – podczas jednego przeszczepu wątroby, trzech artroplastyk kolana i jednej artroplastyki biodra.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U 15/28 pacjentów (53,6%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, ale nie stwierdzono żadnych krwawień okołooperacyjnych, zdarzeń zakrzepowo zatorowych, aktywacji układu krzepnięcia, przeniesienia wirusów czy rozwoju inhibitorów. Przejściowe niskie miano inhibitorów czynnika krzepnięcia IX odnotowano u 1. pacjenta przed operacją, ale nie wymagało ono zmiany stosowanego leczenia, a inhibitory zniknęły po 15 miesiącach.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność rFIX (BeneFIX) w osiągnięciu hemostazy u pacjentów z niedoborem czynnika krzepnięcia IX, którzy poddawani są zabiegom operacyjnym.</p>

Badanie retrospektywne, obserwacyjne	
Recht i wsp. 2011 [77]	<p>Celem badania było określenie częstości występowania reakcji alergicznych u pacjentów z hemofilią B stosujących terapię zastępczą rFIX (BeneFIX) i porównanie z częstością reakcji alergicznych obserwowanych u pacjentów leczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX. Do badania włączono 180 pacjentów, z czego 163 pacjentów otrzymywało rFIX, 88 pacjentów stosowało osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Łącznie u 7 (3,89%) pacjentów wystąpiły umiarkowane lub ciężkie reakcje alergiczne na koncentraty czynnika krzepnięcia IX (95%CI: 1,06-6,71%). U 4 pacjentów (2,45%; 95%CI: 0,08-4,83%) stosujących rFIX i u 3 osób (3,41%; 95%CI: 0-7,20%) stosujących osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX wystąpiły reakcje alergiczne. Z kolei powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX odnotowano u 3 (1,84%; 95%CI: 0-3,90%) pacjentów stosujących rFIX i u 4 (4,55%; 95%CI: 0,19-8,90%) pacjentów leczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX. Rozwój inhibitorów był często powiązany z występowaniem reakcji alergicznych.</p>
WNIOSKI	Uzyskane wyniki wskazują na brak różnic pomiędzy rFIX a osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia w zakresie częstości występowania reakcji alergicznych jak i powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.
Opis przypadku	
Guilcher i wsp. 2005 [78]	<p>Opis przypadku noworodka z poważnymi krwotokami wewnątrzczaszkowymi z ciężką postacią hemofilii B. Pacjentowi rozpoczęto podawanie rFIX (BeneFIX) w momencie gdy poziom czynnika FIX wynosił 0. Dziecko otrzymało bolus rFIX 500 unitów, a następnie rozpoczęto infuzję leku początkowo z prędkością 6 j.m./kg/godzinę w celu osiągnięcia stężenia 0,70-1,0 j.m./ml, Szybkość infuzji była zwiększana do osiągnięcia założonego stężenia czynnika krzepnięcia i początkowo wymagana szybkość infuzji wynosiła 42 j.m./kg/godzinę. Następnie prędkość infuzji zmniejszono do 30 j.m./kg/godzinę, jednak poziom czynnika FIX zmniejszył się więc szybkość infuzji ponownie zwiększono do 35 j.m./kg/godzinę żeby utrzymać odpowiedni poziom FIX. U pacjenta nie stwierdzono występowania inhibitora czynnika krzepnięcia IX. Dziecko łącznie przez 16 dni otrzymywało ciągłe infuzję rFIX do momentu ustania krwotoków. Następnie pacjent rozpoczął leczenie profilaktyczne rFIX w dawce 100 j.m./kg trzy razy w tygodniu. Po 4 miesiącach dawka mogła być zmniejszona do 55 j.m./kg dwa razy w tygodniu, ponieważ poziom FIX utrzymywał się na poziomie 2-3%. Pacjent po osiągnięciu 2 roku życia nie wykazywał żadnych nieprawidłowości neurologicznych</p>
WNIOSKI	Uzyskane wyniki wykazały, że zastosowanie ciągłych infuzji rFIX u noworodka z ciężką postacią hemofilii B jest skuteczne i bezpieczne, pomimo dużej szybkości infuzji nie wystąpiły żadne komplikacje.
Soto i wsp. 2004 [79]	<p>Opis przypadku 3-letniego pacjenta z ciężką postacią hemofilii B z niskim mianem inhibitora czynnika krzepnięcia IX, u którego wprowadzono leczenie indukujące tolerancję immunologiczną. Pacjenta zdiagnozowano w wieku 1 roku, u dziecka wystąpił pourazowy krwiak w brzuchu, poziom FIX wynosił 0,7%, stwierdzono wstrząs hipowolemiczny oraz astabilność hemodynamiczną. Początkowo rozpoczęto leczenie rekombinowanym czynnikiem rFVIIa przez 48 godzin. Następnie pacjent otrzymywał 1000 j.m. rFIX (nonakog alfa, produkt leczniczy BeneFIX) co 24 godziny przez 2 tygodnie a następnie co 48 godzin aż do opanowania objawów. Po 2 tygodniach pacjentowi założono cewnik centralny przez który podawano rFIX przez 1 tydzień w dawce 30 j.m./kg/dzień jako terapia profilaktyczna. Po wystąpieniu krwotoków o łagodnym nasileniu i odnotowaniu niskiego miana inhibitorów FIX rozpoczęto terapię indukującą tolerancję immunologiczną rFIX 40-50 j.m./kg/dzień. Dwa lata po rozpoczęciu terapii indukującej tolerancję immunologiczną poziom inhibitorów czynnika krzepnięcia IX spadł poniżej poziomu detekcji. Występujące podczas terapii indukującej tolerancję immunologiczną drobne komplikacje krwotoczne leczono podając rFVIIa. Nie stwierdzono poważnych krwotoków czy krwotoków istotnych klinicznie. U pacjenta nie wystąpiły żadne reakcje anafilaktyczne czy zespół nerczycowy związany z wlewami rFIX.</p> <p>U pacjenta podczas terapii indukującej tolerancję immunologiczną wystąpiły dwa epizody sepsy spowodowanej zanieczyszczeniem cewnika przez <i>Staphylococcus epidermidis</i>, co wymagało wdrożenia antybiotykoterapii i wymiany cewnika na nowy.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na skuteczność terapii indukującej tolerancję immunologiczną rFIX u dziecka z ciężką hemofilią B.
Badanie eksperymentalne, w układzie krzyżowym	

<p>Goldsmith i wsp. 1999 [68] (abstrakt konferencyjny)</p>	<p>Celem podwójnie zaślepionego, eksperymentalnego badania przeprowadzonego w układzie krzyżowym było porównanie okresu półtrwania oraz odzysku czynnika krzepnięcia IX pomiędzy osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia IX (pdFIX; Mononine) a rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (rFIX, BeneFIX), stosowanych u pacjentów z hemofilią B o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w stanie wolnym od krwawień.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Do badania zakwalifikowano 43 pacjentów z 15 ośrodków, ze zdiagnozowaną hemofilią B (w stadium od umiarkowanego do ciężkiego), wcześniej leczonych innymi koncentratami czynnika krzepnięcia IX, u których nie stwierdzono występowania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX w momencie włączenia do udziału w badaniu. Łącznie 3 pacjentów wykluczono z udziału w badaniu jeszcze przed podaniem pierwszego wstrzyknięcia leków, a jeden pacjent wycofał się po przyjęciu pierwszej dawki leku. Leki podawano w dawce około 50 j.m./kg. Poziom aktywności czynnika krzepnięcia IX mierzono po 15, 30 i 60 minutach, 4, 24 i 48 godzinach po wstrzyknięciu. Badanie przeprowadzono w układzie krzyżowym z dwoma okresami leczenia, które przerwane były co najmniej 7-dniowym okresem wymywania leku. Odzysk leku definiowany był jako maksymalny wzrost poziomu czynnika krzepnięcia IX liczony od wartości wyjściowej przypadający na j.m./kg wstrzykniętego leku. Pomiar odzysku leku przeprowadzono u 38 pacjentów, średnia wartość odzysku leku po zastosowaniu pdFIX (produkt leczniczy Mononine) wynosiła 1,71±0,73, a po zastosowaniu rFIX (produkt leczniczy BeneFIX) 0,86±0,31 (MD=0,85; 95%CI: 0,66; 1,03; p<0,0001).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany i nie były związane ze stosowanym leczeniem. Nie obserwowano istotnych zmian pod względem miana inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Średni odzysk leku w przypadku rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX był 1,99 razy mniejszy w porównaniu do osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX.</p>

ABR – (ang. *annual bleeding rate*) roczny współczynnik krwawień; MD – (ang. *mean difference*) średnia różnica.

Tabela 117. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących porównania profili farmakokinetycznych eftrenonakogu alfa (rFIXFc) i nonakogu alfa (rFIX) u pacjentów z hemofilią B.

Eftrenonakog alfa (rFIXFc) vs nonakog alfa (rFIX)	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Badania farmakokinetyczne	
<p>Luk i wsp. 2011 [63] (abstrakt konferencyjny)</p>	<p>Analiza przedstawiająca profile farmakokinetyczne rFIXFc (eftrenonakog alfa) i rFIX (nonakog alfa, BeneFIX) uzyskane w fazie 1/2a badania dotyczącego terapii rFIXFc u pacjentów z ciężką hemofilią B, wcześniej leczonych rFIX (w abstrakcie konferencyjnym nie podano danych bibliograficznych badania).</p> <p>PROFIL FARMAKOKINETYCZNY</p> <p>Analiza wykazała, że rFIXFc charakteryzował się 3-krotnie dłuższym okresem półtrwania, większym polem powierzchni pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>; AUC) oraz dłuższym średnim czasem pozostawania w organizmie (ang. <i>mean residence time</i>, MRT), 24% poprawą w zakresie średniego przyrostowego stopnia poprawy (ang. <i>incremental recovery</i>, IR) oraz 2,5-krotną redukcją klirensu w porównaniu do historycznych danych dotyczących terapii rFIX (BeneFIX®).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują na korzystniejszy profil farmakokinetyczny rFIXFc w porównaniu do rFIX prowadzący do dłuższego pozostawania leku w organizmie co przekłada się na możliwość zmniejszenia częstości wstrzyknięć.</p>
<p>Sommer i wsp. [64] 2014 (abstrakt konferencyjny)</p>	<p>Ocena potencjału krzepnięcia krwi po zastosowaniu rFIXFc w porównaniu do rFIX (BeneFIX®) przy wykorzystaniu analizy ROTEM (ang. <i>ex vivo rotation thromboelastometry</i>). Analizę przeprowadzono u 14 pacjentów biorących udział w badaniu B-LONG. Całkowity potencjał krzepnięcia krwi był oceniany 30 i 45 minut po pobraniu krwi i porównywany z aktywnością czynnika krzepnięcia IX ocenianą za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia przeprowadzanego przez laboratorium centralne.</p> <p>PROFIL FARMAKOKINETYCZNY</p> <p>Na podstawie analiz przeprowadzonych z wykorzystaniem 99 próbek krwi po podaniu rFIX i 257 próbek krwi po podaniu rFIXFc pobranych od 14 pacjentów wykazano zależną od dawki odpowiedź w zakresie czasu krzepnięcia i czasu formowania skrzepu. Ogólnie średnia całkowita aktywność krzepnięcia krwi była porównywalna u pacjentów po wstrzyknięciu rFIX i u pacjentów po podaniu rFIXFc w pierwszym analizowanym punkcie czasowym. Wynik ten sugeruje podobną ostrą aktywność hemostatyczną obu analizowanych preparatów. Przeprowadzona analiza regresji wykazała porównywalny całkowity potencjał krzepnięcia rFIXFc i rFIX (BeneFIX®). Średnia całkowita aktywność krzepnięcia krwi obserwowana w całym analizowanym okresie czasu odzwierciedla wcześniej raportowany przedłużony okres półtrwania eftrenonakogu alfa (rFIXFc).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Przeprowadzona analiza wykazała długotrwałą poprawę w zakresie formowania skrzepu i niski klirens po zastosowaniu rFIXFc w porównaniu do rFIX (BeneFIX®).</p>

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 opracowań (badań) wtórnych (opisanych w 10 referencjach) dotyczących m.in. zastosowania eftrenonakogu alfa (rFIXFc) w leczeniu chorych z hemofilią B. Odnaleziono:

- 5 przeglądów systematycznych: [92], [93], [94], [95], [96];
- 3 przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim (opisane w 4 referencjach): [87], [88]-[89], [90];
- 1 przegląd systematyczny z zastosowaniem modelowania: [91].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2 niniejszego opracowania.

Tabela 118. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim				
Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [87] Ocena w skali Amstar: 1 pkt	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena potencjału rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc; eftrenonakog alfa) o przedłużonym okresie półtrwania w porównaniu do konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia IX (rFIX).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli i dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej leczeni czynnikami krzepnięcia.</p> <p><u>Interwencje:</u> rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc; eftrenonakog alfa) oraz konwencjonalne rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (rFIX).</p>	<p><u>Przeszukano:</u> nie podano.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leczenia profilaktycznego rFIXFc lub rFIX dorosłych i dzieci z ciężką postacią hemofilii B (wcześniej leczeni czynnikami krzepnięcia).</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem rFIXFc (eftrenonakog alfa) Powell i wsp. 2013 [11]; -z zastosowaniem rFIX - nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX®): Roth i wsp. 2001 [52]; Lambert i wsp. 2007 [39]; - nonakog gamma (produkt leczniczy Rixibus®): Windyga</p>	<p>Przeprowadzone porównanie opierało się na wykazaniu różnic w zakresie mediany tygodniowego zużycia leków, średniego rocznego wskaźnika krwawień w trakcie leczenia profilaktycznego oraz mediany ogólnego zużycia leków i liczby wstrzyknięć leku koniecznych do opanowania jednego krwawienia.</p> <p>Do porównania włączono jedno badanie dotyczące rFIXFc i trzy badania dotyczące rFIX (nonakog alfa i nonakog gamma).</p> <p>W trakcie leczenia profilaktycznego średni roczny wskaźnik krwawień był porównywalny lub niższy u pacjentów leczonych rFIXFc względem pacjentów przyjmujących rFIX (3,1 vs 4,0). Mniejsze zużycie leku odnotowano w przypadku rFIXFc niż w przypadku rFIX (średni wzrost mediany tygodniowego zużycia rFIX wyniósł 108%). Podczas leczenia rFIXFc do opanowania jednego</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [87], które dotyczyły stosowania rFIXFc oraz komparatora stosowanych u pacjentów z hemofilią B. Nie uwzględniono badania Windyga 2014 ponieważ dotyczyło ono produktu leczniczego nie będącego komparatorem w niniejszej analizie.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		2014.	<p>krwawienia konieczna była mniejsza liczba wstrzyknięć leku niż w przypadku leczenia rFIX (1,1 vs 1,5) – średni wzrost mediany zużycia leku do opanowania jednego krwawienia w przypadku rFIX wynosił 49%.</p> <p>Przeprowadzone porównanie pośrednie sugeruje, że w porównaniu do konwencjonalnych rekombinowanych czynników krzepnięcia IX, rFIXFc może przyczynić się do zmniejszenia zużycia leku podczas leczenia profilaktycznego jak i leczenia doraźnego krwawień przy równoczesnym zachowaniu porównywalnej częstości krwawień u pacjentów leczonych profilaktycznie.</p>	
<p>Iorio i wsp. 2014 (abstrakt konferencyjny) [88]-[89]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 1 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie pośrednie skuteczności klinicznej profilaktyki rFIXFc (eftrenonakog alfa) względem innych rFIX wymagających częstszych wstrzyknięć leku oraz symulacja skutków potencjalnych różnic pomiędzy rFIXFc i rFIX w zakresie przestrzegania zaleceń lekarza (ang. <i>compliance</i>) w ramach realnej praktyki klinicznej na świecie.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli i dzieci z hemofilią B, wcześniej leczeni czynnikami krzepnięcia.</p> <p><u>Interwencje:</u> rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc; eftrenonakog alfa) oraz konwencjonalne rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (rFIX).</p>	<p><u>Przeszukano:</u> nie podano.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania kliniczne dotyczące pacjentów leczonych rFIXFc lub rFIX, którzy wcześniej otrzymywali leczenie innymi czynnikami krzepnięcia.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - z zastosowaniem rFIXFc: Powell i wsp. 2013 [11]; - z zastosowaniem rFIX: nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX®): Roth i wsp. 2001 [52], Lambert i wsp. 2007 [39]; Korth-Bradley i wsp. 2011; nonakog gamma (produkt leczniczy Rixibus®): Windyga 2014. 	<p>Do porównania włączono jedno badanie dotyczące rFIXFc i cztery badania dotyczące rFIX (nonakog alfa i nonakog gamma).</p> <p>Częstość wstrzyknięć leku wynosiła raz w tygodniu w przypadku rFIXFc i od 1 do >3 razy w tygodniu (Rothi wsp. 2001; Lambert i wsp. 2007) lub 1-2 razy w tygodniu (Korth-Bradley 2011; Windyga 2012) dla rFIX. Roczny wskaźnik krwawień wynosił średnio w przypadku rFIXFc 3,07, natomiast łącznie dla rFIX wartość wskaźnika oszacowano na 3,84 w oparciu o dostępne badania kliniczne ($I^2=57,5\%$; Δ ABR= 0,77; $p= 0,23$). Symulacja wykazała istotną statystycznie poprawę pod względem średniej wartości rocznego wskaźnika krwawień, która może wynikać z lepszego przestrzegania zaleceń lekarza u pacjentów leczonych rFIXFc.</p> <p>W oparciu o przeprowadzoną symulację stwierdzono, że mniejsza uciążliwość leczenia rFIXFc (rzadsze wstrzyknięcia) może prowadzić do zwiększenia skuteczności leku w ramach realnej praktyki klinicznej.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [88]-[89], które dotyczyły stosowania rFIXFc oraz komparatora stosowanych u pacjentów z hemofilią B. Nie uwzględniono badania Windyga 2014 ponieważ dotyczyło ono produktu leczniczego nie będącego komparatorem w niniejszej analizie. Ze względu na brak bibliografii nie można było zidentyfikować badania Korth-Bradley i wsp. 2011.</p>
<p>Iorio i wsp. 2015 [90] (abstrakt konferencyjny)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie pośrednie skuteczności klinicznej profilaktyki rFIXFc (eftrenonakog alfa) względem innych rFIX w zakresie częstości krwawień i częstości</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Nie podano.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leczenia</p>	<p>Do porównania włączono jedno badanie dotyczące rFIXFc i trzy badania dotyczące rFIX (nonakog alfa i nonakog gamma).</p> <p>Średnie tygodniowe zużycie rFIXFc (46,3 j.m./kg)</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [90], które dotyczyły stosowania rFIXFc oraz komparatora stosowanych u pacjentów z hemofilią B. Nie</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Ocena w skali Amstar: 1 pkt	<p>wstrzyknięcie leku w trakcie leczenia profilaktycznego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli i dzieci z hemofilią B, wcześniej leczeni czynnikami krzepnięcia.</p> <p><u>Interwencje:</u> rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc; eftrenonakog alfa) oraz konwencjonalne rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (rFIX).</p>	<p>profilaktycznego rFIXFc lub rFIX dorosłych i dzieci z ciężką postacią hemofilii B (wcześniej leczeni czynnikami krzepnięcia).</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem rFIXFc: Powell i wsp. 2013 [11]; - z zastosowaniem rFIX: nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX®): Roth i wsp. 2001 [52] Lambert i wsp. 2007 [39]; nonakog gamma (produkt leczniczy Rixibus®): Windyga 2014.</p>	<p>było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do zużycia rFIX oszacowanego w oparciu o badania Roth 2001; Lambert 2007 i Windyga 2014 (MD=42,8–74,5 j.m./kg; [48-62%], p<0,001). Średni wskaźnik ABR podczas leczenia rFIXFc wynosił 3,1 i był niższy niż wskaźnik ABR obserwowany w badaniach dotyczących rFIX- Roth 2001; Lambert 2007 i Windyga 2014, jednak różnica (0,0-2,4 krwawień/rok) nie była istotna statystycznie.</p> <p>Przeprowadzone porównanie wykazało, że stosowanie raz w tygodniu rFIXFc może być związane z istotnie statystycznie niższym zużyciem leku przy zachowaniu porównywalnej lub niższej częstości krwawień w porównaniu do częściej podawanych konwencjonalnych rFIX.</p>	uwzględniono badania Windyga 2014 ponieważ dotyczyło ono produktu leczniczego nie będącego komparatorem w niniejszej analizie.
Przegląd systematyczny z zastosowaniem modelowania				
<p>Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [91]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 1 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> modelowanie wpływu potencjalnych różnic pomiędzy rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania (rFIXFc i rFVIII) a konwencjonalnymi czynnikami krzepnięcia VIII i IX w zakresie przestrzegania zaleceń stosowanego schematu leczenia (ang. <i>adherence</i>) na skuteczność leczenia krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z ciężką postacią hemofilii (A i B).</p> <p><u>Interwencje:</u> rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc; eftrenonakog alfa) oraz konwencjonalne rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (rFIX); rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc (rFVIII) oraz konwencjonalne rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII (rFVIII).</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Nie podano.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - badania kliniczne dotyczące rutynowej profilaktyki rFIX lub rFVIII u pacjentów z ciężką hemofilią i badania dotyczące rFIXFc i rFVIII.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Nie podano.</p>	<p>Ekstrapolowana wartość wskaźnika ABR dla rFIXFc była istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu do wartości oszacowanej dla rFIX przy założeniu poziomu współpracy pacjenta z lekarzem (przestrzegania zaleceń) na poziomie >85% (Δ ABR > 2,0; p< 0,05). Uzyskane wyniki sugerują poprawę w zakresie przestrzegania schematu leczenia profilaktycznego przez pacjentów leczonych rFIXFc, co może prowadzić do znaczącego zmniejszenia częstości krwawień.</p>	Ze względu na brak danych bibliograficznych, nie można było zidentyfikować badań włączonych do opracowania wtórnego [91].
Przeglądy systematyczne				

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<p>Mannucci i wsp. 2013 [92]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 3 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie głównych wyników uzyskanych w dotychczasowych badaniach dotyczących rozwoju nowych produktów stosowanych w leczeniu hemofilii (A i B).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z hemofilią (A i B).</p> <p><u>Interwencje:</u> Czynniki krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania: nonakog beta pegol (N9-GP), rFIXFc (eftrenonakog alfa); rIX-FP; N8-GP; rFVIII-Fc; BAY 94-9027; BAY 79-4980; BAX 855; N7-GP; NN1731; PEG-Lip-FVIIa; BAY 96-6150; OBI-1.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> PubMed i rejestry badań klinicznych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Nie podano.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Z zastosowaniem rFIXFc: NCT00716716; NCT01027364 [25] i NCT01440946 [5].</p>	<p>Wyniki badania klinicznego fazy I/IIa przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych (N=14) wykazały, że średni okres półtrwania rFIXFc jest trzykrotnie dłuższy niż okres półtrwania obecnie dostępnych czynników krzepnięcia IX. Średni przyrostowy odzysk leku <i>in vivo</i> był porównywalny dla rFIXFc i osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX. rFIXFc był dobrze tolerowany przez pacjentów, nie stwierdzono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. U żadnego z pacjentów nie obserwowano powstawania inhibitorów czynnika krzepnięcia IX ani przeciwciał przeciwko rFIXFc.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [92], które dotyczyły stosowania rFIXFc oraz komparatora stosowanych u pacjentów z hemofilią B. Nie uwzględniono badania NCT00716716 ponieważ dotyczyło ono populacji pacjentów dorosłych.</p>
<p>Mannucci i wsp. 2015 [93]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 3 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zalet i wad czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z hemofilią (A i B).</p> <p><u>Interwencje:</u> Czynniki krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania: rFIXFc; rFVIII-Fc; rFVIIa-Fc; rIX-FP; rVIIa-FP; rVWF-FP; N8-GP; BAY 94-9027; BAY 79-4980; BAX 855; N9-GP; N7-GP; PEG-Lip-FVIII; PEG-Lip-FVIIa; rVIII-SingleChain; FIX-CTP; FVIIa-CTP; HES-rFVIII; HES-rFVIIa; rFVIII-XTEN; rFVIIa-XTEN; hyperglycosylated FIX.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Medline w okresie od 1964 roku do października 2013 roku; clinical trials.gov; abstrakty konferencyjne ze stron World Federation of Haemophilia, American Society of Hematology oraz International Society on Thrombosis and Haemostasis.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Nie podano.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Z zastosowaniem rFIXFc: NCT01425723 [31]; NCT01440946 [5]; Peters 2010 [121]; Shapiro 2012 [101]; Powell 2013 [11]; Pasi 2013 [16]; Powell 2013 (2) [18]; Li 2013 [107].</p>	<p>W uwzględnionym w przeglądzie badaniu klinicznym fazy I/II wykazano, że rFIXFc jest dobrze tolerowany przez pacjentów i charakteryzuje się trzykrotnie dłuższym okresem półtrwania niż rekombinowany czynnik krzepnięcia IX. W badaniu B-LONG średni okres półtrwania rFIXFc wynosił 82,1 godzin, podczas gdy okres półtrwania rFIX wynosił 33,8 godzin. Wskaźnik ABR u pacjentów stosujących cotygodniowe leczenie profilaktyczne wynosił 2,95, a u pacjentów stosujących zindywidualizowane leczenie profilaktyczne 1,38. Natomiast w grupie leczonej doraźne wskaźnik ABR wynosił 17,69. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 10,9% pacjentów, z czego jedno (zator w układzie moczowym) uznano za związane z stosowanym leczeniem. W 90,4% krwawień do ich opanowania wystarczyło pojedyncze wstrzyknięcie leku, natomiast ≤2 wstrzyknięcia leku wymagało 97,3% krwawień, przy medianie dawki leku wynoszącej 46,1 j.m./kg. Przeprowadzono 14 dużych zabiegów chirurgicznych w trakcie których pojedyncze wstrzyknięcie rFIXFc pozwalało na utrzymanie hemostazy w 97,5% przypadków. U dwóch pacjentów konieczna była transfuzja krwi po</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [93], które dotyczyły stosowania rFIXFc oraz komparatora stosowanych u pacjentów z hemofilią B. Nie uwzględniono badania Shapiro 2012 [101] ponieważ dotyczyło ono populacji pacjentów dorosłych oraz badania Li 2013 [107] ponieważ stanowiło analizę farmakokinetyczną z wykorzystaniem modelowania przeprowadzoną na podstawie wyników badania B-LONG.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<p>Wang i wsp. 2016 [94]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 3 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd rekomendacji/wytycznych dla pacjentów z hemofilią (A i B) aktywnych fizycznie oraz przegląd literatury dotyczącej aktywności fizycznej u osób z hemofilią, włączając stosowanie terapii zastępczej oraz ryzyko krwawień.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z hemofilią (A i B) aktywni fizycznie.</p> <p><u>Interwencje:</u> Rekombinowane czynniki krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc – rFIXFc i rFVIIIIFc; rekombinowane czynniki krzepnięcia IX i VIII.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Nie podano.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Nie podano.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (większość włączonych badań dotyczyła aktywności fizycznej i autorzy nie podawali jaki schemat leczenia i jaki preparat otrzymywali pacjenci). Z zastosowaniem rFIXFc: Powell 2013 [11]; Fisher 2015 [2]; Windyga 2015 [22].</p>	<p>operacji.</p> <p>W przeglądzie przedstawiono między innymi wyniki badań klinicznych 3 fazy dotyczące pacjentów wcześniej leczonych z hemofilią A i B otrzymujących rekombinowane czynniki krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc o przedłużonym okresie półtrwania. Większość pacjentów raportowała utrzymanie swojej aktywności fizycznej na tym samym poziomie lub jej zwiększenie w trakcie trwania badania. Dodatkowo Autorzy przedstawili opisy 3 przypadków pacjentów leczonych rFIXFc na podstawie własnych obserwacji. Pierwszy pacjent był aktywny fizyczny w młodości a w okresie szkolnym uprawiał bejsbol. Jako dorosły rozpoczął wspinaczkę górską. Od dzieciństwa stosował rFIX jako profilaktykę oraz przed planowanym wysiłkiem. W wieku dwudziestu kilku lat zaczął wspiąć się na najwyższe szczyty na wszystkich kontynentach. W trakcie treningów rozpoczął leczenie profilaktyczne rFIXFc w dawce 30 j.m./kg raz w tygodniu, dawka była dostosowywana aby utrzymać stężenie czynnika krzepnięcia IX na poziomie 1-3 j.m./dL powyżej wyjściowego stężenia. Bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia przed planowanym wysiłkiem pacjent mógł trenować i zdobył wiele najwyższych szczytów świata. Drugi pacjent dwa razy w tygodniu uczestniczył w zajęciach Taekwondo. Przyjmował profilaktyczne leczenie osoczopochodnymi FIX dwa razy w tygodniu w łącznej dawce 165 j.m./kg. W tym okresie zastosowane leczenie mogło zaferować mu najlepszą ochronę przed krwawieniami. Pacjent raportował, że w tym czasie występowały u niego minimalne krwawienia i obecnie uskarża się na niewielką bolesność i przewlekły obrzęk oraz zmniejszony zakres ruchu w kostce, ale dolegliwości te nie utrudniają udziału w sztukach walki. Trzy lata później pacjent rozpoczyna treningi</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [94], które dotyczyły stosowania rFIXFc oraz komparatora stosowanych u pacjentów z hemofilią B.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			<p>Kendo, również dwa razy w tygodniu. Po podjęciu tej aktywności fizycznej u pacjenta wdrożono leczenie profilaktyczne rFIXFc w dawce 30 j.m./kg na tydzień. Od kiedy rozpoczął leczenie rFIXFc uczestniczył w treningach sztuk walki 4 razy w tygodniu jak również brał udział w zawodach i nie raportował wystąpienia żadnego krwawienia ani konieczności zastosowania dodatkowej doraźnej dawki leku. Trzeci pacjent przez wiele lat trenował piłkę nożną i stosował profilaktyczne leczenie rFIX. Przed rozpoczęciem leczenia rFIXFc doznał urazu więzadła pobocznego przysrodkowego oraz zwichnięcia rzepki. Do kolana występowały powtarzające się krwawienia dopóki pacjent nie rozpoczął leczenia profilaktycznego rFIXFc raz w tygodniu w dawce 30 j.m./kg. Jedno krwawienie do kolana wystąpiło krótko po rozpoczęciu leczenia rFIXFc. Ze względu na powolną poprawę i obawy przed nawracającymi krwawieniami dawka rFIXFc została zwiększona do 50 j.m./kg/tydzień. Po 6 miesiącach pływania i rehabilitacji pacjent odzyskał większość siły i zakresu ruchu w kolanie i powrócił do swoich wcześniejszych aktywności fizycznych. Po 2 latach profilaktycznego leczenia rFIXFc pacjent nie raportował dolegliwości bólowych, uprawiał sport bez żadnych ograniczeń i wystąpiło w tym czasie u niego tylko jedno krwawienie do stawu kolanowego.</p>	
<p>Oladapo i wsp. 2014 (abstrakt konferencyjny) [95]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 2 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny badań klinicznych oceniających związaną ze zdrowiem jakość życia u pacjentów z hemofilią stosujących leczenie profilaktyczne.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z hemofilią (A i B).</p> <p><u>Interwencje:</u> rFIXFc (produkt leczniczy Alprolix®, eftrenonakog alfa), rFVIIIc (produkt leczniczy Elocta®, efmoroktokog alfa), rFIX (produkt leczniczy Rixibus®, nonakog gamma), rFVIII</p>	<p><u>Przeszukano:</u> <i>PubMed, Embase, Biosis, Medline, Web of Science.</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Prospektywne badania kliniczne, w których przeprowadzono ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z hemofilią A i B, leczonych profilaktycznie czynnikami krzepnięcia FVIII i FIX (jeśli nie było dostępu do pełnego tekstu publikacji, do opracowania</p>	<p>Do opracowania włączono 10 badań, z czego dwa dotyczyły hemofilii B – w jednym badaniu stosowano Alprolix®, a w drugim Rixibus®. Stosowanie produktu leczniczego Alprolix® w ramach leczenia profilaktycznego wiązało się z uzyskaniem niewielkiej, nieistotnej statystycznie poprawy w zakresie całkowitej oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza Haem-A-QoL.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badania klinicznego Wyrwich 2013, zawartego w opracowaniu wtórnym [95], ponieważ celem badania Wyrwich 2013 nie było przedstawienie skuteczności klinicznej leku a dostosowanie/ocena/poprawa stosowanego kwestionariusza oceny jakości życia.</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	(produkty lecznicze Advate®, Kogenate®/Kogenate FS®; oktokog alfa), FEIBA, rFVIIa (produkt leczniczy NovoSeven®, eptakog alfa).	włączano abstrakty konferencyjne. <u>Badania włączone:</u> Z zastosowaniem rFIXFc: Wyrwich 2013 [130].		
Valentino i wsp. 2014 [96] Ocena w skali Amstar: 2 pkt	<u>Cel opracowania:</u> przedstawienie zalet zastosowania białek fuzyjnych w terapii niedoborów czynnika krzepnięcia IX. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z hemofilią B. <u>Interwencje:</u> rFIXFc – eftrenonakog alfa.	<u>Przeszukano:</u> <i>National Library of Medicine Medline database.</i> <u>Kryteria włączenia:</u> Publikacje zawierające termin „ <i>Fc fusion proteins</i> ”. <u>Badania włączone:</u> Z zastosowaniem rFIXFc: Shapiro 2010; NCT01027364 [25].	Wstępne wyniki pierwszych badań klinicznych przeprowadzono wśród 14 dorosłych pacjentów z hemofilią B, którzy wcześniej otrzymali ponad 100 wstrzyknięć osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX. Podczas leczenia rFIXFc w dawce 1-100 j.m./kg, nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Okres półtrwania rFIXFc był około trzykrotnie dłuższy niż konwencjonalnych rFIX. Nie stwierdzono obecności ani inhibitorów czynnika krzepnięcia IX ani nieneutralizujących przeciwciał czynnika krzepnięcia IX. Według opinii eksperta zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania rFIXFc pozwoli na utrzymanie hemostazy i zapobieganie krwawieniom przy zastosowaniu jednej dawki leku/tydzień lub nawet rzadziej. Zmniejszenie częstości wstrzyknięć leku może przyczynić się do większego przestrzegania zaleceń przez pacjentów co przełoży się na lepsze wyniki prowadzonego leczenia.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [96], które dotyczyły stosowania rFIXFc oraz komparatora stosowanych u pacjentów z hemofilią B, nie uwzględniono natomiast badania Shapiro 2010 ponieważ dotyczyło ono pacjentów dorosłych.

14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ COCHRANE COLLABORATION- OCENA OPARTA NA KATEGORIACH

Tabela 119. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Andreeva i wsp. 2015 [32]–[33].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak wystarczających informacji o metodzie randomizacji (losowego doboru), badanie określono jedynie jako randomizowane, badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak wystarczających informacji o metodzie randomizacji (losowego doboru), badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Komentarz: Badanie przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte), badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Komentarz: Badanie przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte), badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) (okres obserwacji około 6 miesięcy)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak informacji z zakresu liczby pacjentów utraconych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Komentarz: Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 120. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Valentino i wsp. 2014 [34]–[38].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak wystarczających informacji o metodzie randomizacji (losowego doboru), badanie określono jedynie jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak wystarczających informacji o metodzie randomizacji (losowego doboru).
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Komentarz: Badanie przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Komentarz: Badanie przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte).
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) (okres obserwacji około 59 tygodni)	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Komentarz: Z badania utracono tylko 1 pacjenta (1/47) w okresie obserwacji wynoszącym około 59 tygodni.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Komentarz: Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 121. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Lambert i wsp. 2007 [39].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak wystarczających informacji o metodzie randomizacji (losowego doboru), badanie określono jedynie jako randomizowane, dodatkowo randomizacja dotyczyła tylko fazy badania, w której przeprowadzono ocenę farmakokinetyczną.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak wystarczających informacji o metodzie randomizacji (losowego doboru).
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: Prawdopodobnie przeprowadzono podwójne zamaskowanie próby.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: Prawdopodobnie przeprowadzono podwójne zamaskowanie próby.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) (okres obserwacji 6-12 miesięcy)	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Komentarz: Z badania utracono tylko 1 pacjenta (1/34) w okresie obserwacji wynoszącym 6-12 miesięcy.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Komentarz: Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Uwzględnione badania o niższej wiarygodności, z wyjątkiem badania retrospektywnego [77], nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to: badania retrospektywne bez grupy kontrolnej [65], [66], analizy przeprowadzone w oparciu o wyniki innych badań [58], [59], [60], [61], [62], [74], [75], badania farmakokinetyczne [63], [64], opisy przypadku [78], [79] lub badania opisowe (serie przypadków) [73]. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

Tabela 122. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [7]–[26] i [27]–[31].

Pytanie		Punkt				
		Referencja	B-LONG [7]–[26]	B-YOND [27]–[31]	[68]	[77]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji				
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	Pacjenci z ciężką hemofilią B.	Pacjenci z ciężką hemofilią B.	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B, wcześniej leczeni koncentratami czynnika krzepnięcia IX, u których nie stwierdzono występowania inhibitorów FIX.	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią hemofilii B.
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.				
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej				
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji				
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej				
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)				*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		Brak danych	Brak danych	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*			
		Raportowanie przez samego chorego				
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu	Tak	*			*

	końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Nie			*	*
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Ciężką hemofilię B	Ciężką hemofilię B	Umiarkowaną lub ciężką hemofilię B, i wcześniejsze leczenie koncentratami czynnika krzepnięcia IX oraz brak występowania inhibitorów FIX.	Umiarkowaną do ciężkiej postać hemofilii i leczenie osoczopochodnymi czynnikiem krzepnięcia IX.
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny				
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego				
		Brak opisu				
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*
		Nie				
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji		*		*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*		*	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
		Brak informacji				

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

14.10. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE.

Tabela 123. Ocena jakości badań Kids B-LONG [1]–[6] i Amano i wsp. 2014 [40]–[41] (abstrakty konferencyjne) zgodnie z kryteriami NICE [144].

Oceniane kryterium	Badanie Kids B-LONG [1]–[6]	Amano i wsp. 2014 [40]–[41] (abstrakty konferencyjne)
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/z założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów) - badanie opisano na podstawie abstraktów konferencyjnych.
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów) - badanie opisano na podstawie abstraktów konferencyjnych.
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)*	TAK (1 punkt)**
Ocena maksymalna	7 punktów	5 punktów

* analizowano wpływ zastosowanej terapii na efekty leczenia u pacjentów w grupie wiekowej <6 lat i 6-12 lat; **wyniki przedstawiono w zależności od stosowanego schematu leczenia (profilaktyczne/na żądanie/ mieszany).

Tabela 124. Ocena jakości badań Berntrop i wsp. 2012 [42]-[44] i Laws i wsp. 2011[45]-[46] (abstrakty konferencyjne) zgodnie z kryteriami NICE [144].

Oceniane kryterium	Berntrop i wsp. 2012 [42]-[44]	Laws i wsp. 2011 [45]-[46] (abstrakty konferencyjne)
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/z założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów) – badanie opisano na podstawie abstraktów konferencyjnych
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów) – badanie opisano na podstawie abstraktów konferencyjnych
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)*	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	7 punktów	5 punktów

*w zależności od stosowanej formy leku (oryginalna/reformułowana) bądź wieku pacjentów.

Tabela 125. Ocena jakości badań Wu i wsp. 2013 [47] (abstrakt konferencyjny) i Yang i wsp. 2012 [48]-[50] zgodnie z kryteriami NICE [144].

Oceniane kryterium	Wu i wsp. 2013 [47] (abstrakt konferencyjny)	Yang i wsp. 2012 [48]-[50]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów) – badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów) – badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)*	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	4 punkty	6 punktów

*w zależności od stosowanego schematu leczenia (dorażne/ profilaktyczne).

Tabela 126. Ocena jakości badań Shapiro i wsp. 2005 [51] i Roth i wsp. 2001 [52] zgodnie z kryteriami NICE [144].

Oceniane kryterium	Shapiro i wsp. 2005 [51]	Roth i wsp. 2001[52]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)*	TAK (1 punkt)*
Ocena maksymalna	7 punktów	7 punktów

*w zależności od stosowanego schematu leczenia (dorażne/profilaktyczne/okołooperacyjne) i wieku.

Tabela 127. Ocena jakości badań Kavakli i wsp. 2016 [54]-[56] i Korth-Bradley i wsp. 2016 [57] zgodnie z kryteriami NICE [144].

Oceniane kryterium	Kavakli i wsp. 2016 [54]-[56]	Korth-Bradley i wsp. 2016 [57]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)

jasno opisane?		
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)*	TAK (1 punkt)**
Ocena maksymalna	7 punktów	7 punktów

* w zależności od stosowanego schematu leczenia (doraźne/profilaktyczne);**w zależności od stosowanego schematu leczenia (doraźne/profilaktyczne/okołooperacyjne).

Tabela 128. Ocena jakości badań Monahan i wsp. 2011 [53] i Herdewig i wsp. 2012 [69] zgodnie z kryteriami NICE [144].

Oceniane kryterium	Monahan i wsp. 2011 [53]	Herdewig i wsp. 2012 [69]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów) – nie podano informacji w ilu ośrodkach prowadzono badanie
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów) – brak informacji, badanie opisane na podstawie abstraktu
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)*	TAK (1 punkt)**
Ocena maksymalna	7 punktów	5 punktów

*w zależności od stosowanego schematu leczenia (doraźne/profilaktyczne/okołooperacyjne) lub częstości wstrzyknięć w czasie leczenia profilaktycznego; **w zależności od stosowanego schematu leczenia (profilaktyczne/doraźne);

Tabela 129. Ocena jakości badań Ragni i wsp. 2002 [70], Rothschild i wsp. 2013 [71]–[72] (abstrakty konferencyjne) i Poon i wsp. 2002 [73] zgodnie z kryteriami NICE [144].

Oceniane kryterium	Ragni i wsp. 2002 [70]	Rothschild i wsp. 2013 [71]–[72] (abstrakty konferencyjne)	Poon i wsp. 2002 [73]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów) – badanie opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów) – badanie	TAK (1 punkt)

ocenianych punktów końcowych?		opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne	
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)*	TAK (1 punkt)**	TAK (1 punkt)***
Ocena maksymalna	7 punktów	5 punktów	7 punktów

*w zależności od sposobu podania leku (bolus/ciągła infuzja); **w zależności od stosowanego schematu leczenia (doraźne/profilaktyczne); ***wyniki podano osobno dla różnych czynników krzepnięcia: osoczo pochodny/rekombinowany FIX.

14.11. OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 130. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych z porównaniem pośrednim Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [87] i Iorio i wsp. 2014 (abstrakt konferencyjny) [88]-[89] w skali AMSTAR.

Oceniane kryterium	Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [87]	Iorio i wsp. 2014 (abstrakt konferencyjny) [88]-[89]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Brak możliwości oceny – nie podano jakie bazy danych przeszukano (0 punktów)	Brak możliwości oceny – nie podano jakie bazy danych przeszukano (0 punktów)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny – nie przedstawiono metody oceny homogenności badań, metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Ocena maksymalna	1 punkt	1 punkt

Tabela 131. Ocena jakości metodologii przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [90] i przeglądu systematycznego z modelowaniem Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [91] w skali AMSTAR.

Oceniane kryterium	Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [90]	Iorio i wsp. 2015 (abstrakt konferencyjny) [91]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Brak możliwości oceny – nie podano jakie bazy danych przeszukano (0 punktów)	Brak możliwości oceny – nie podano jakie bazy danych przeszukano (0 punktów)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Ocena maksymalna	1 punkt	1 punkt

Tabela 132. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Mannucci i wsp. 2013 [92] Mannucci i wsp. 2015 [93] w skali AMSTAR.

Oceniane kryterium	Mannucci i wsp. 2013 [92]	Mannucci i wsp. 2015 [93]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK (1 punkt) – przeszukano PubMed i rejestry badań kliczynych	TAK (1 punkt) – przeszukano Medline w okresie od 1964 roku do października 2013 roku; clinical trials.gov; abstrakty konferencyjne ze stron World Federation of Haemophilia, American Society of Hematology oraz International Society on Thrombosis and Haemostasis
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Nie dotyczy (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Nie dotyczy (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

wyników z włączonych badań?	(0 punktów)	(0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	3 punkty	3 punkty

Tabela 133. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Wang i wsp. 2016 [94] i Oladapo i wsp. 2014 (abstrakt konferencyjny) [95] w skali AMSTAR.

Oceniane kryterium	Wang i wsp. 2016 [94]	Oladapo i wsp. 2014 (abstrakt konferencyjny) [95]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Brak możliwości oceny – nie podano jakie przeszukano bazy danych (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Ocena maksymalna	3 punkty	2 punkty

Tabela 134. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Valentino i wsp. 2011 [96] w skali AMSTAR.

Oceniane kryterium	Valentino i wsp. 2011 [96]
	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	NIE – przeszukano tylko jedną bazę danych (Medline) (0 punktów)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Nie dotyczy (0 punktów)

Alprolix® (eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Czy podano informacje o konflikcie interesów?	Tak (1 punkt)
Ocena maksymalna	2 punkty

14.12. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 135. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Haemo-QoL (ang. <i>Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for children patients and parents</i>)	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci chorych na hemofilię, dostępny w trzech wersjach: dla dzieci w wieku 4–7 lat (zawiera 21 domen), dla dzieci w wieku 8–12 lat (zawiera 64 domen) i w wersji dla dzieci w wieku 13–16 lat (77 domen). Równocześnie kwestionariusz zawiera odpowiednią wersję dla rodzica/opiekuna dziecka. Kwestionariusz w zależności od grupy wiekowej zawiera pytania dotyczące od 8 do 12 dziedzin: zdrowie fizyczne, uczucia, samoocena, rodzina, przyjaciele, postrzeganie wsparcia, inne, sport i szkoła, radzenie sobie w hemofilię, jakość leczenia, przyszłość, relacje, ogólne zdrowie.</p> <p>Źródło: Riva S, Bullinger M, Amann E. i wsp. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning disability and health (ICF, ICF-CY). Health and Quality of Life Outcomes. 2010; 8: 139.</p>
Skala oceny jakości życia związana z hemofilią Haem-A-QoL (ang. <i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index</i>)	<p>Kwestionariusz Haem-A-QoL służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u osób dorosłych chorych na hemofilię A. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się ze 46 stwierdzeń, które pozwalają określić 10 domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowie fizyczne, - uczucia, -samoocena, - sport i rozrywka, - praca i szkoła, - radzenie sobie z hemofilią, - leczenie, - przyszłość, - planowanie rodziny, - partnerstwo i seksualność. <p>Źródło: Riva S, Bullinger M, Amann E. i wsp. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning disability and health (ICF, ICF-CY). Health and Quality of Life Outcomes. 2010; 8: 139.</p>
Kwestionariusz EQ-5D (ang. <i>European Quality of Life – 5 Dimension</i>)	<p>Kwestionariusz EQ-5D jest to kwestionariusz ogólny, stosowany powyżej 12. roku życia do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Składa się z dwóch części. Pierwsza z nich, opisowa, obejmuje ocenę HRQOL w 5 kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Druga część (tzw. EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.</p> <p>Źródło: Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia. Farmakoekonomika. 2009; 65(8): 572–580.</p>
Kwestionariusz CHO-KLAT (ang. <i>Canadian Hemophilia Outcomes – Kids’ Life Assessment Tool</i>)	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci z hemofilią stosowany u pacjentów w wieku 4–18 lat, zawierający 35 pytań, na każde z nich możliwa jest jedna z 5 opcji odpowiedzi: nigdy, rzadko, czasami, często, zawsze. Im wyższy wynik tym lepsza jakość życia pacjenta.</p> <p>Źródło: Remor E i wsp. Disease-specific quality-of-life measurement to ols for haemophilia patients. Haemophilia. 2004; 10(4): 30-34.</p>
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.</p>
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 1	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych. Skala o rozpiętości od działań niepożądanych stopnia 0 do 4, gdzie 4 oznacza najpoważniejsze działania niepożądane. http://www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/StudyTools/Documents/NCI_Toxicity_Table.pdf</p>

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 136. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 137. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [137].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.

Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 138. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ^{^^} lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	
	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby</u>
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^{^^}łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 139. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [144].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

(grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 140. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [145], [146].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konfliktach interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Ocena maksymalna	0-11 punktów

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 141. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 142. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 143. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: M.G, J.K.

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.14. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Alprolix® (eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	_____
Tytuł Analizy klinicznej:	Alprolix® (eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	_____
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 16-11-2016 <u>Analiza kliniczna:</u> 16-11-2016

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium

opcjonalna	Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: październik 2016)</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 14-11-2016)</p>
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, str. 31-32 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2, str. 12-40
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 str. 31-32, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4 str. 42-45
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4, str. 33-36 oraz rozdz. 14.1, str. 177-187
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, str. 23-25 • charakterystyki technologii zastosowanych w

14.14. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



	<p>badaniach: rozdz. 2.4, str. 23-25</p> <ul style="list-style-type: none"> parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, str. 23-25 metodyki badań: rozdz. 2.4, str. 23-25
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8, str. 142-144 oraz rozdz. 14.7, str. 228–235
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, str. 31-32 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.2, str. 12-13 zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, str. 31-32 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.3, str. 40-42
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak, rozdz. 5, str. 37-134
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2, str.34-36, rozdz. 14.4, str. 189-220
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.1, str. 178
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1, str. 177-187
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 14.4, str. 189-220 kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 14.4, str. 189-220 opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 14.4, str. 189-220 charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 14.4, str. 189-220 charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 14.4, str. 189-220 wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 14.4, str. 189-220 informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem:

	<p>rozd. 14.4, str. 189-220</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4, str. 189-220
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5, str. 37-134</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7, str. 137-1142 Data ostatniego wyszukiwania: 14-11-2016</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7, str. 51-54 Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12, str. 161-167</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7, str. 51-54 Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12, str. 167-169</p>

14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Alprolix® (eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDAKOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	16-11-2016

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 20
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.6, str. 26, rozdz. 4.1.1 i 14.1.2. str 177-186
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4. str. 23
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4. str.23, rozdz. 14.13, str. 249
2.1.1. Źródła danych	

<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 14.1, str. 177-186
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 14.1, str. 177-186
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2., str. 180-186
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2., str. 180-186
<p><i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	Tak, rozdz. 2.3. str. 22-24
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3, str. 22-23, rozdz. 14.1, str. 177-186
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1, str. 177-186
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1, str. 177-186
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1, str. 177-186
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3, str. 182-187

<i>Czy rozrózniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3, str. 182-187
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1, str. 177-187
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3, str. 182-187
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, str. 177
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1, str. 177
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3, str.182-187, rozdz. 4.2, str. 34-36
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3, str. 182-187., rozdz. 14.2, str. 187-188
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.12, str. 244-245
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9-dyskusja, str. 144-155
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.8, str. 235-237
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.9, str. 237-238
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.10, str. 238-242
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.11, str. 242-244
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8.2, str. 142-144

<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, rozdz. 5, str.37-135, rozdz. 6, str. 135
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9-dyskusja, str. 144-155
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 14.4, str. 189-220
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.4, str. 189-220
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 14.4, str. 189-220
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 14.4, str. 189-220
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8, str. 29 rozdz. 14.13, str. 249
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135

<p><i> badań dla określonego punktu końcowego?</i></p>	
<p><i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>liczebności próby dla każdej interwencji,</i> • <i>wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</i> • <i>parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</i> 	<p>Tak, rozdz. 5, str. 37-135</p>
<p>2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)</p>	
<p><i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</p>	
<p><i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i></p> <p><i>Zastosowano:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>metodę Buchera,</i> • <i>porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</i> • <i>metodę Bayesa,</i> • <i>metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis),</i> • <i>metaregresję.</i> 	<p>Nie dotyczy</p>
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</i> • <i>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</i> • <i>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</i> 	<p>Nie dotyczy</p>

<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135, rozdz. 6, str. 135, rozdz. 7, str. 137-142
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135, rozdz. 6, str. 135, rozdz. 7, str. 137-142
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135, rozdz. 6, str. 135, rozdz. 7, str. 137-142
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7, str. 137-142
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7, str. 137-142
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Tak, rozdz. 7, str. 137-142
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy populacji analizowanej
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych</i>	Nie dotyczy

<i>oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135, rozdz. 6, str. 135 i rozdz. 14.6. str. 222-228
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 37-135
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 155-158
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 155-158
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 155-158
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 155-158
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9, str. 144-155
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9, str. 144-155
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9, str. 144-155
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne,</i>	Tak, rozdz. 9, str. 144-155

<i>to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 158-160
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 158-160
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 158-160
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 158-160
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 158-160