



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)



Kraków, listopad 2016

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		
[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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	13
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA	14
2.3. ROZPOZNANIE I PRZEBIEG HEMOFILII B.....	16
2.3.1. ROZPOZNANIE HEMOFILII B.....	16
2.3.2. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE	17
2.4. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII B I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	21
2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA HEMOFILII B	26
2.6. WYTTCZYNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	33
2.7. HEMOFILIA B JAKO CHOROBA RZADKA	40
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	41
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	43
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	43
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE).....	47
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ZAPOBIEGANIU KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ B.....	49
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI..	49
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	50
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	53
7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE.....	53
7.2. ASPEKTY KOSZTOWE	55
8. BIBLIOGRAFIA.....	57
9. SPIS TABEL	62
10. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	63
11. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTTCZYNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”.....	72

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne z zakresu praktyki klinicznej
AHQR	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja badań i jakości opieki zdrowotnej
Anty-Hbs; anty-HBc; anty-HBe	Przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B
Anty-HIV	Przeciwciała przeciwko wirusowi nabytego niedoboru odporności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ApTT	ang. <i>Activated partial thromboplastin time</i> ; Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	Brak danych
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i> ; Brytyjski Komitet Standardów Hematologii
BHS	ang. <i>Belgian Hemophilia Society</i> ; Belgijskie Towarzystwo Chorych na Hemofilię
B.U.	ang. <i>Bethesda unit</i> ; Jednostka Bethesda służąca do określenia aktywności przeciwciał krążących we krwi
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHS	ang. <i>Canadian Hemophilia Society</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Chorych na Hemofilię
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
DDAVP	1-deamino-8-D-arginino wazopresyna (desmopresyna)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EAHAD	ang. <i>European Association for Haemophilia and Allied Disorders</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię i Pokrewne Choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EHC	ang. <i>European Haemophilia Consortium</i> ; Europejskie Konsorcjum Chorych na Hemofilię
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
EUHANET	ang. <i>European Haemophilia Network</i> ; Europejska Sieć ds Hemofilii
GAIN	ang. <i>Guidelines & Audit Implementation Network</i> ; Sieć wytycznych i wdrażania audytu
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HFA	ang. <i>Haemophilia Foundation Australia</i> ; Australijska Fundacja Chorych na Hemofilię
HFNZ	ang. <i>Haemophilia Foundation of New Zealand</i> ; Nowozelandzka Fundacja Chorych na Hemofilię
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych

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).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ICD-10	ang. <i>Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej
IU	ang. <i>International units/kilogram</i> ; jednostki międzynarodowe/kilogram
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
NBA	ang. <i>National Blood Authority</i> ; Narodowy Urząd Krwi
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i> ; Nowozelandzka grupa ekspertów tworząca wytyczne praktyki klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RCGP	ang. <i>Royal College of General Practitioners</i> ; Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RCKiK	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
RNA	Kwas rybonukleinowy
rFVIII^{IFc}	ang. <i>Recombinant factor VIII fusion Fc protein</i> ; Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII z białkiem fuzyjnym Fc
rFIX^{IFc}	ang. <i>Recombinant factor IX fusion Fc protein</i> ; Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
TLV	ang. <i>The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i> ; Szwedzka Agencja do spraw korzyści preparatów farmaceutycznych i dentystycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
UKHCDO	ang. <i>United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation</i> ; Organizacja lekarzy zrzeszająca centra zajmujące się leczeniem hemofilii w Wielkiej Brytanii
WFH	ang. <i>World Federation of Hemophilia</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Światowa Federacja Chorych na Hemofilię
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
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.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B [13].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Alprolix® (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [14], z uwzględnieniem zmian proponowanych przez wnioskodawcę [14a].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), stanowią dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nie leczone czynnikami osoczopochodnymi,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań),

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), którą stanowi rekombinowany czynnik krzepnięcia IX - nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX®),

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (częstość

krwawień [ogółem, do stawów, spontanicznych, spowodowanych urazem], liczba krwawień, liczba pacjentów z krwawieniami, ocena funkcjonowania stawów, częstość wykonywania zabiegów ortopedycznych, roczna częstość występowania krwawień, miesięczna częstość występowania krwawień, odpowiedź na leczenie (oceniana przez lekarza lub pacjenta), skuteczność hemostatyczna, jakość życia (ang. *quality of life*; QoL) oraz profil bezpieczeństwa (ocena poszczególnych działań niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia IX).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Hemofilia B (choroba Christmаса) to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia IX w osoczu. Należy do chorób sprzężonych z płcią, gen w którym zachodzą mutacje powodujące chorobę zlokalizowany jest na chromosomie X co oznacza, że choroba dotyczy głównie mężczyzn [15], [16], [17]. 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) [15], [16].

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. Stężenie czynnika IX w osoczu jest około 50 razy większe niż stężenie czynnika VIII [17].

Gen czynnika IX znajduje się na długim ramieniu chromosomu X, centromerycznie w stosunku do genu czynnika VIII. Dotychczas opisano ponad 2 100 mutacji we wszystkich regionach genu czynnika IX odpowiedzialnych za wystąpienie hemofilii B, z których najczęstsze, to mutacje punktowe, a rzadziej małe insercje i delecje. Podobnie jak w przypadku hemofilii A, wynikiem mutacji w genie czynnika IX jest brak syntezy czynnika IX, jej

zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka [15], [17]. Objawy hemofilii pojawiają się najczęściej między 1. a 2 rokiem życia. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Wśród innych objawów hemofilii wymienia się: krwawienia do mięśni, krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Dodatkowo charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują [15].

Częstość występowania hemofilii B w Polsce szacuje się na około 1/100 tys. osób [15]. 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 ultrarzadkich**.

U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny [17], [21]. 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 choroby [16].

Leczenie hemofilii opiera się na leczeniu objawowym, substytucyjnym i hamującym fibryinolizę (rozpad skrzepu), brak jest leczenia przyczynowego [15]. Niedobór czynników krzepnięcia krwi wyrównuje się poprzez substytucję danego czynnika w drodze wstrzykiwań dożylnych [16]. 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) [17].

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (ang. *recombinant factor IX fusion Fc protein*; rFIXFc) w formie proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) jest długo działającym, całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym, składającym się z ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Produkt jest wytwarzany w technologii rekombinacji DNA [13]. Terapia rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) pozwala na zastosowanie mniejszej liczby wstrzyknięć dla utrzymania odpowiedniego poziomu czynnika IX w porównaniu do obecnie stosowanych rekombinowanych koncentratów FIX wstrzykiwanych 2 razy w tygodniu, a dodatkowo stosowanie eftrenonakogu alfa może być wskazane zarówno w leczeniu profilaktycznym jak i doraźnym hemofilii B [22]. Oceniany produkt leczniczy Alprolix® 8 czerwca 2007 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych (EU/3/07/453) w analizowanym wskazaniu [82], a w dniu 30 maja 2016 roku Komitet wydał decyzję o utrzymaniu statusu leku sierociego dla produktu leczniczego Alprolix® po wprowadzeniu leku do obrotu [83].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na hemofilię B zalecają stosowanie takich leków jak: rekombinowany koncentrat czynnika krzepnięcia IX [21], [22], [35], [52], [53], [54], [58], [61], [64], [66], [67], [71], [72], [74], [81] (w tym także rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania [58]), osoczopochodny koncentrat czynnika krzepnięcia IX [21], [22], [35], [58], [61], [64], [66], [67], [71], [74], [81]. Dodatkowo zalecane jest leczenie wspomagające: antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy) i miejscowe środki hemostatyczne [21], [51], [61], [64]. W przypadku leczenia ostrych krwawień u pacjentów z inhibitorami czynnika IX wskazane do stosowania są: rekombinowany czynnik VIIa (NovoSeven) [54], [58], [64], FEIBA [54] oraz aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny [58], [64]. Desmopresyna nie powinna być stosowana w

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).



leczeniu hemofilii B [61], [66], a krioprecypitat nie jest zalecany [58].

Zgodnie z informacjami zawartymi w istniejącym programie lekowym NFZ B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [14] jako potencjalne komparatory dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) wybrano leki z grupy osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia krwi IX oraz leki z grupy rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi IX.

Obecnie (październik 2016 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku [4] znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające: osoczo pochodny (ludzki) czynnik krzepnięcia IX – Berinin P® [85], Immunine® [86], Mononine® [87], Octanine F® [88] oraz rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa; lek III generacji) – BeneFIX® [89]. Wnioskowana technologia – eftrenonakog alfa (produkt leczniczy Alprolix®) jest rekombinowanym IX czynnikiem krzepnięcia III generacji. Istniejący program lekowy dopuszcza stosowanie rekombinowanych koncentratów czynnika krzepnięcia IX jedynie u nowozdiagnozowanych dzieci, które wcześniej nie otrzymywały preparatu osoczo pochodnego. Dzieci, u których wcześniej zastosowano leczenie osoczo pochodnymi czynnikami krzepnięcia IX nie mogą zakwalifikować się do modułu profilaktyki rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX. Dlatego w ramach istniejącego programu lekowego wnioskowana technologia - eftrenonakog alfa (produkt leczniczy Alprolix®), podobnie jak rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa) – BeneFIX®, może być refundowana jedynie w ramach profilaktyki krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi. Przedstawione powyżej informacje świadczą, iż jedyną opcjonalną technologią lekową, która może zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Alprolix® (w przypadku objęcia refundacją) jest stosowanie produktu BeneFIX® we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym za odpowiedni komparator do porównania z rekombinowanym czynnikiem

krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w analizowanym wskazaniu - zapobieganie krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia IX) uznano nonakog alfa - produkt leczniczy BeneFIX®, ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, sposób wytwarzania (leki III generacji) oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce w ramach istniejącego programu lekowego.

Do chwili obecnej (październik 2016 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych** produktu leczniczego Alprolix®, stosowanego w analizowanym wskazaniu [3]. Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **rekomendują finansowanie** ze środków publicznych produktu leczniczego BeneFIX® (nonakog alfa) stosowanego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie (na podstawie rekomendacji numer: 317/2014, 318/2014, 319/2014, 320/2014, 321/2014, 237/2014 z dnia 17 listopada 2014 roku [96]– [101]).

Francuska agencja oceny technologii medycznych HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX z białkiem fuzyjnym Fc) w analizowanym wskazaniu [107]. Natomiast pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych: szkocka TLV [111], australijskie PBAC [102], kanadyjskie CADTH [103], brytyjskie NICE [47], niemieckie IQWiG [109], szkockie SMC [105], walijskie AWMSG [106] oraz szwedzkie SBU [110] nie oceniały do tej pory (październik 2016) zasadności finansowania ze środków publicznych rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi IX z białkiem fuzyjnym Fc o przedłużonym okresie półtrwania – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix® jak również rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX – nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®, stosowanych w analizowanym wskazaniu.

**WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Obecnie produkt leczniczy Alprolix® (eftrenonakog alfa) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix® w leczeniu dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi. Oceniana interwencja (eftrenonakog alfa) zarejestrowana jest w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych z hemofilią B (aktualnie zarejestrowane wskazanie), jednak z uwagi na proponowany sposób refundacji, Podmiot odpowiedzialny zawęził wnioskowane wskazanie do leczenia dzieci.

Za najodpowiedniejszy sposób refundacji produktu leczniczego Alprolix® w analizowanym wskazaniu uznano refundację w ramach istniejącego programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)“.

Za finansowaniem produktu leczniczego Alprolix® w ramach programu lekowego przemawia przede wszystkim zastosowanie produktu w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

Założono, że produkt leczniczy Alprolix® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach osobnej grupy. Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [116] ustalono, że produkt Alprolix® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

Na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto 1 jednostki medycznej (j.m.) równej [REDACTED] przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji, koszt 1 j.m. produktu Alprolix® z perspektywy płatnika publicznego ustalono na poziomie [REDACTED]

Koszt dla płatnika publicznego 1 jednostki medycznej nonacogu alfa – komparatora dla ocenianej interwencji – wynosi 2,84 PLN bez względu na uwzględnioną prezentację produktu BeneFIX®.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Alprolix® (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [14], zgodnie z proponowanymi przez wnioskodawcę zmianami [14a].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa - produkt leczniczy Alprolix®, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc w formie proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Alprolix® (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek

i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, produkt leczniczy Alprolix[®], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stanowią dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX), wcześniej nie leczone czynnikami osoczopochodnymi. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oceniana interwencja (eftrenonakog alfa) stosowana jest w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych z hemofilią B. W niniejszej analizie rozpatrywane wskazanie zawężono do profilaktyki krwawień u dzieci z hemofilią B w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Alprolix[®] (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [14], zgodnie z proponowanymi przez wnioskodawcę zmianami [14a]. Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach programu lekowego zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia z leczenia w ramach programu lekowego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie [14].

Kryteria włączenia do programu
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p style="text-align: center;">1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX pierwszej generacji.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc).</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX pierwszej generacji; • dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFIXFc). <p style="text-align: center;">2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX pierwszej generacji; • dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFIXFc). <p>2.2. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu</p>

Kryteria włączenia do programu

żylnego.

- dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczo pochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX pierwszej generacji;
- dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFIXFc).

3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).

Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.

Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:

- pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;
- pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.

Kryteria wykluczenia z programu

Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).

Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony)

- Stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy.
- ukończenie 18. roku życia.

Określenie czasu udziału w programie

Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

B.U. - ang. *Bethesda unit*; jednostka Bethesda służąca do określenia aktywności przeciwciał krążących w krwi

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Hemofilia to choroba należąca do grupy wrodzonych skaz krwotocznych, polegająca na zaburzeniach krzepnięcia krwi spowodowanych niedoborem lub brakiem pojedynczego czynnika krzepnięcia [15]. Zaburzenia hemostazy można podzielić na: skazy krwotoczne płytkowe, skazy krwotoczne naczyńniowe, skazy krwotoczne osocze oraz stany nadkrzepliwości. Hemofilia A i B zaliczana jest do skaz krwotocznych osoczych wrodzonych, dziedziczonych jako cechy recesywne sprzężone z płcią [15], [16].

Hemofilia A i B spowodowana jest najczęściej niedoborem bądź zaburzeniem funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi w osoczu [15], [17].

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu [15], [16], [17].

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

2.1. Opis problemu zdrowotnego – definicja.

2.2. Etiologia i patogeneza.



zachodzą mutację powodującą chorobę są zlokalizowane na chromosomie X co oznacza, że choroba dotyczy głównie mężczyzn [15], [16], [17].

Hemofilia B w zależności od stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia IX może przybierać różne postacie:

- ciężką (~50% przypadków – czynnik IX <1% normy),
- umiarkowaną – czynnik IX 1–5% normy,
- łagodną – czynnik IX >5% i <50% normy [15], [16].

U zdrowego człowieka aktywność wszystkich czynników krzepnięcia mieści się w przedziale od 50 do 150% normy [13].

U pacjentów ciężka postać hemofilii B jest diagnozowana w momencie, gdy endogenna aktywność czynnika krzepnięcia IX wynosi <1% normy (<0,01 j.m./ml). Najważniejszym objawem tej postaci hemofilii są samoistne wylewy krwi do stawów, które zaczynają się pojawiać w 2-3 roku życia pacjentów. Umiejscawiają się najczęściej w stawach kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych. Powtarzające się krwawienia do stawów są przyczyną ich postępującego zwyrodnienia [17]. W przypadku ciężkiej postaci hemofilii B do krwawień może dochodzić nawet raz lub dwa razy w ciągu tygodnia, a krwawienia mogą występować bez zauważalnej przyczyny. Bez odpowiedniego leczenia chorzy na ciężką postać hemofilii B nie są w stanie prowadzić normalnego trybu życia (uczęszczać do szkoły czy chodzić do pracy). Nieleczona hemofilia B w ich przypadku, może wiązać się z wystąpieniem problemów z poruszaniem się i wykonywaniem codziennych czynności, a nawet z inwalidztwem czy śmiercią w młodym wieku [25].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje hemofilię B w rozdziale III „Choroby krwi i narządów krwiotwórczych oraz wybrane choroby przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych (D50–D89)” w podrozdziale „Zaburzenia krzepnięcia, plamice i inne skazy krwotoczne (D65–D69)”, pod kodem **D67** [19].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA

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. Stężenie czynnika IX w osoczu jest około 50 razy większe niż stężenie czynnika VIII [17].

Gen czynnika IX znajduje się na długim ramieniu chromosomu X, centromerycznie w stosunku do genu czynnika VIII. Dotychczas opisano ponad 2 100 mutacji we wszystkich regionach genu czynnika IX odpowiedzialnych za wystąpienie hemofilii B, z których najczęstsze to mutacje punktowe, a rzadziej małe insercje i delecje. Podobnie jak w przypadku hemofilii A, wynikiem mutacji w genie czynnika IX jest brak syntezy czynnika IX, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka [15], [17].

Hemofilia B, jako choroba sprzężona z płcią, występuje głównie u mężczyzn, natomiast kobiety są nosicielkami. Ponieważ w rodzinie przekazywany jest gen z tą samą mutacją, to mężczyźni dotknięci hemofilią w obrębie jednej rodziny mają tę samą postać hemofilii. Nosicielki przekazują gen hemofilii dziecku z prawdopodobieństwem równym 0,5; co oznacza że ryzyko hemofilii u syna oraz ryzyko nosicielstwa hemofilii u córki wynosi 50% [21]. Około 30% przypadków hemofilii jest wynikiem wystąpienia spontanicznej mutacji w genie kodującym czynnik krzepnięcia i w takim przypadku matka nie jest nosicielką wadliwego genu [24].

Czynnik krzepnięcia IX należy do grupy osoczowych czynników krzepnięcia krwi produkowanych w wątrobie, które zdolne są do aktywowania się wzajemnie na drodze kaskady reakcji, w której każdy z czynników jest wyzwalany przez jeden bądź kilka poprzednich. Ciąg tych reakcji nazywany jest mechanizmem hemostazy wtórnej [21]. W momencie gdy dojdzie do przerwania ciągłości naczyń krwionośnych w organizmie w pierwszej kolejności uruchamiany jest mechanizm hemostazy pierwotnej – dochodzi do obkurczenia naczynia, adhezji i agregacji płytek krwi w miejscu uszkodzenia naczynia, a w konsekwencji tworzony jest czop płytkowy, który tymczasowo hamuje krwawienie. Następnie uruchamiany jest mechanizm hemostazy wtórnej czyli ciąg reakcji prowadzących do aktywacji kolejnych czynników krzepnięcia krwi i wytworzenia włókien fibryny wzmacniających powstały wcześniej czop. W wyniku połączenia obu procesów formowany jest stabilny skrzep fibrynowy [23]. W przypadku hemofilii B zaburzony jest mechanizm hemostazy wtórnej. Ze względu na niedostateczną ilość czynnika krzepnięcia IX nie jest wytwarzana wystarczająca ilość trombiny, odpowiadającej za przekształcenie fibrynogenu w fibrynę, w związku z czym formowany jest skrzep o słabej strukturze, który łatwo ulega rozpadowi (fibrynolizie), co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień [17].

2.3. ROZPOZNANIE I PRZEBIEG HEMOFILII B

2.3.1. ROZPOZNANIE HEMOFILII B

Na rozpoznanie hemofilii B składa się szereg elementów, do których zalicza się przede wszystkim wywiad rodzinny, dotyczący zwłaszcza matki chorego i jej rodziny, historię objawów krwawienia pacjenta a także wyniki badań przesiewowych oraz badań potwierdzających:

- zmniejszoną aktywność prokoagulacyjną czynnika krzepnięcia krwi IX w jednostopniowym pomiarze,
- zmniejszoną aktywność prokoagulacyjną czynnika krzepnięcia krwi IX w badaniu dwustopniowym (metoda chromogenna) [15], [17].

Przy podejrzeniu hemofilii (zarówno A jak i B) oraz pozostałych skaz krwotocznych początkowo wykonywane są testy przesiewowe hemostazy obejmujące oznaczenie:

- liczby płytek krwi,
- czasu krwawienia lub czasu okluzji,
- czasu protrombinowego,
- czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji,
- czasu trombinowego lub stężenia fibrynogenu [17].

Warunkiem koniecznym ostatecznego rozpoznania hemofilii B jest wykazanie w testach laboratoryjnych zmniejszonej aktywności czynnika krzepnięcia IX w osoczu (przy czym u noworodków fizjologicznie aktywność czynnika IX jest zmniejszona). Rozpoznane ciężkiej postaci hemofilii B jest pewne w przypadku gdy aktywność czynnika krzepnięcia IX wynosi <1% normy [17].

Według polskich zaleceń przy rozpoznawaniu hemofilii B należy:

- każdego pacjenta z objawami klinicznymi sugerującymi hemofilię, każdego noworodka z rodziny, w której występuje/występowała hemofilia oraz każdego pacjenta z istotnymi odchyleniami od normy w testach przesiewowych hemostazy skierować do ośrodka medycznego zajmującego się diagnostyką i leczeniem wrodzonych skaz krwotocznych,
- wykazać zmniejszoną aktywność czynnika IX w osoczu, co stanowi niezbędny warunek rozpoznania hemofilii B,
- w przypadku noworodków w celu rozpoznania hemofilii B należy wykazać aktywność czynnika IX <1% normy (ponieważ aktywność czynnika IX jest zmniejszona w porównaniu do osób dorosłych), a jeśli aktywność czynnika IX wynosi >1% normy ale <50% normy, oznaczenie prokoagulacyjnej aktywności czynnika IX należy powtórzyć po ukończeniu przez dziecko 6 miesięcy,

- oznaczeń aktywności czynnika IX należy dokonywać metodą jednostopniową koagulacyjną lub dwustopniową z użyciem substratu chromogennego,
- w miarę możliwości dążyć do określenia mutacji powodującej wystąpienie hemofilii B [17].

2.3.2. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE

Objawy hemofilii pojawiają się najczęściej między 1. a 2 rokiem życia. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Wśród innych objawów hemofilii wymienia się: krwawienia do mięśni, krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Dodatkowo charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują [15].

Objawy hemofilii są zależne od postaci choroby. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę objawów występujących w hemofilii A i B.

Tabela 2. Charakterystyka objawów hemofilii A i B [17].

Postać	Objawy
Łagodna	Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.
Umiarkowana	Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach. Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów i zabiegach chirurgicznych.
Ciężka	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni. Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów i zabiegach chirurgicznych.

Najczęściej pojawiającymi się objawami w przebiegu ciężkiej hemofilii (zarówno A i B) są:

- wylewy krwi do stawów - zazwyczaj zaczynają pojawiać się w wieku 2–3 lat, najczęściej umiejscawiają się w stawach kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych i są wynikiem niewielkich urazów, potem dominują krwawienia samoistne; powtarzające się krwawienia do stawów są przyczyną ich postępującego zwyrodnienia,
- krwawienia do mięśni – samoistne bądź pourazowe, najczęściej lokalizują się w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach oraz w mięśniu biodrowo-łędźwiowym, bardzo często powstały krwiak uciska na naczynia krwionośne i nerwy; wynikiem źle leczonych krwawień do mięśni może być np. niedokrwienny przykurcz Volkmanna, porażenie nerwu biodrowego oraz stopa końska,
- wylewy do prawego mięśnia biodrowo-łędźwiowego mogą być mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego,
- krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej – mogą uciskać na drogi oddechowe; szybkie rozpoczęcie leczenia zapobiega konieczności intubacji lub tracheostomii,

- krwimocz – może być wywołany kamcią układu moczowego, nierzadko towarzyszy mu ból w okolicy lędźwiowej, w przypadku dużego nasilenia może prowadzić do istotnej klinicznie niedokrwistości,
- krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego – najczęściej związane z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy bądź z zapaleniem krwotocznym błony śluzowej żołądka, u pacjentów z wieloletnim zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C viralis*; HCV) i typu B (ang. *hepatitis B viralis*; HBV) źródłem krwawienia mogą być żyłki przełyku lub dna żołądka wywołane nadciśnieniem w układzie żyły wrotnej w przebiegu pozapalnej marskości wątroby,
- krwawienie śródczaszkowe – występuje u około 5% chorych i jest obarczone dużą śmiertelnością, zajmując jedno z pierwszych miejsc wśród przyczyn zgonów chorych na ciężką hemofilię [22].

Najpoważniejszym zagrożeniem dla chorych na hemofilię B jest wystąpienie krwawienia do mózgu, które pojawia się u 2-14% pacjentów z hemofilią i wiąże się z 18% śmiertelnością, co czyni je jedną z najczęstszych przyczyn zgonu w tej populacji [15]. W postępowaniu z chorymi na ciężką postać hemofilii dąży się przede wszystkim do efektywnego zapobiegania samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, skutecznego zwalczania wszystkich ostrych epizodów krwawienia oraz wdrożenia skutecznej prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym [17].

Powikłania hemofilii B to:

- powstanie inhibitorów czynnika krzepnięcia IX (przeciwciała IgG przeciwko czynnikowi IX pojawiają się u 1,5-3% chorych i mogą wywoływać odczyny alergiczne po przetoczeniu czynnika IX [15], wyróżniane są inhibitory przejściowe, które ustępują samoistnie w ciągu 6 miesięcy oraz inhibitory trwałe o wysokim mianie [>5 jednostek Bethesda/ml] lub o niskim mianie [<5 jednostek Bethesda/ml]; ponad 50% wszystkich przypadków hemofilii B powikłanej inhibitorem stanowią inhibitory o wysokim mianie [21]),
- artropatia (w Polsce, u większości dorosłych chorych na ciężką postać hemofilii stwierdza się zaawansowaną artropatię, będącą przyczyną kalectwa),
- zakażenia wirusowe związane z zastosowaniem preparatów krwi (większość chorych na ciężką postać jest zakażona wirusem zapalenia wątroby typu C, część osób również wirusem zapalenia wątroby typu B) [15].

W ramach monitorowania skuteczności zastosowanego leczenia u pacjentów z hemofilią (zarówno A jak i B) zalecane jest przeprowadzenie: rentgenografii stawów (nie częściej niż raz w roku), ultrasonografii stawów (nie rzadziej niż raz w roku), a w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów tomografią rezonansu magnetycznego. Ponadto, w ramach monitorowania leczenia konieczne

jest prowadzenie rejestru krwawień w przypadku każdego pacjenta jak również przeprowadzanie następujących badań kontrolnych:

- poziom aminotransferazy alaninowej co najmniej raz w roku,
- poziom aminotransferazy asparaginianowej co najmniej raz w roku,
- obecność przeciwciał anti-HBs,
- obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), a w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem również przeciwciał anti-HBc i anti HBe, DNA wirusa zapalenia wątroby typu B,
- przeciwciała anti-HCV (raz w roku), a w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem również RNA wirusa zapalenia wątroby typu C,
- przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), a w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem również RNA wirusa nabytego niedoboru odporności,
- ultrasonografia naczyń w okolicy dostępu żylnego, nie rzadziej niż raz w roku,
- badanie ogólne moczu [14].

W ramach prowadzonego monitoringu leczenia decyzją lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest również przeprowadzenie badań pozwalających określić czas częściowej tromboplastyny po aktywacji oraz aktywność czynnika krzepnięcia IX (u pacjentów z hemofilią B). Badanie oceniające aktywność czynnika krzepnięcia IX przeprowadzane jest w przypadku braku skuteczności podawanego czynnika w dotychczasowej dawce jak również przed inwazyjnymi zabiegami czy też w przypadku decyzji o zmianie stosowanego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny [14].

Monitorowanie leczenia u pacjentów z hemofilią obejmuje również oznaczanie obecności inhibitorów przeciwko czynnikom krzepnięcia (w przypadku hemofilii B inhibitorów przeciwko czynnikom krzepnięcia IX) przy zastosowaniu następujących zasad:

- u pacjentów, którzy nie otrzymali więcej niż 150 przetoczeń oznaczenie wykonuje się co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach,
- u pacjentów, którzy otrzymali powyżej 150 przetoczeń oznaczenie wykonuje się co 6-12 miesięcy,
- oznaczenie obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia należy wykonać w momencie zmiany stosowanego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny,
- oznaczenie obecności inhibitorów czynnika krzepnięcia należy wykonać w przypadku stwierdzenia braku skuteczności stosowanego koncentratu czynnika krzepnięcia w dotychczasowej dawce,
- w przypadku wykrycia inhibitora czynnika krzepnięcia kolejne oznaczenia należy wykonywać co miesiąc lub zgodnie z indywidualną decyzją lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii [14].

Rokowanie związane z występowaniem hemofilii A i B jest korzystne, pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego [15]. Hemofilia B jest chorobą nieuleczalną, jednak systematycznie stosowanie zabiegów terapeutycznych wpływających na przebieg choroby pozwala na skuteczną kontrolę objawów [27]. W przypadku hemofilii rokowanie zależy od rezultatów wdrożonego leczenia, a wpływ na nie mają takie czynniki jak: ryzyko wystąpienia powikłań, powstawanie inhibitorów czynnika krzepnięcia czy też wystąpienie infekcji wirusowych związanych z transfuzją [26]. Szybko wdrożone leczenie pozwala ograniczyć ból i zapobiega zmianom stawowym, uszkodzeniom mięśni oraz organów wewnętrznych [25]. Pacjenci, którzy otrzymują odpowiednio dobrane leczenie zazwyczaj mogą prowadzić normalne, aktywne życie. Istnieje jednak niewielkie zagrożenie wystąpienia krwawienia do mózgu, problemów ze stawami wynikających z występowania krwawień wewnętrznych lub śmierci spowodowanej nadmierną utratą krwi. Natomiast leczenie stosowane u pacjentów z hemofilią może w rzadkich przypadkach prowadzić do powstawania zakrzepu w naczyniu krwionośnym [27]. Bez odpowiedniego leczenia chorzy z ciężką postacią hemofilii nie są w stanie pracować ani regularnie uczęszczać do szkoły. Chorzy nieleczeni mogą zostać inwalidami oraz mieć kłopoty z poruszaniem się i wykonywaniem codziennych czynności [25]. Przy wykluczeniu zgonów powodowanych powikłaniami wirusowymi, śmiertelność wśród chorych na hemofilię (łącznie wśród pacjentów z hemofilią A i B) jest o 20% większa niż w populacji ogólnej, a w przypadku pacjentów z ciężką postacią choroby o 40%. Oczekiwana długość życia u pacjentów z łagodną hemofilią wynosi 75 lat, natomiast u chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej jest nieco niższa i wynosi 71 lat [28].

Na pogorszenie jakości życia chorych z hemofilią wpływają głównie pojawiające się komplikacje (artropatie, przykurcze, guzy rzekome w obrębie mięśni) wynikające z nawracających krwawień, które wiążą się z bólem, ograniczonym poruszaniem się chorego jak i mogą prowadzić do niepełnosprawności, a w niektórych przypadkach konieczne jest przeprowadzenie zabiegu ortopedycznego [29], [30]. Wykazano, że u pacjentów z ciężką postacią hemofilii obserwowano znacznie niższy poziom jakości życia związanej ze zdrowiem niż u chorych z umiarkowaną i łagodną hemofilią jak i względem osób zdrowych [31]. Pod względem jakości życia choroba wiąże się także ze zmniejszoną wydajnością w pracy, a pacjenci z ciężką postacią hemofilii rzadko pracują na pełny etat. Udowodniono także, że na jakość życia pacjentów z hemofilią wpływają również stresory związane z czynnikami psychospołecznymi takie jak: poznanie diagnozy bądź wiadomość o nosicielstwie, stopień nasilenia choroby, występujące epizody krwawienia, uszkodzenia stawów, ból czy też ograniczenie aktywności w życiu codziennym [32].

2.4. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII B I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII B W POLSCE

Częstość występowania hemofilii B w Polsce szacuje się na około 1/100 tys. osób [15]. Hemofilię B wykrywa się u 1 na 30 000 męskich noworodków. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1/12 300 mieszkańców. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny [17], [21]. 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 (17.09.2013 rok) rejestr ten 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 [16].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane epidemiologiczne pochodzące z rejestru chorych na hemofilię.

Tabela 3. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią B w Polsce (dorośli i dzieci) [16].

Rodzaj skazy	Liczba chorych			
	2011 rok	Udział procentowy	2013 rok	Udział procentowy
Łagodna	119	31,0%	105	27,8%
Umiarkowana	83	21,6%	85	22,5%
Powikłana inhibitorem	3	0,8%	4	1,1%
Ciężka	184	47,9%	184	48,7%
Hemofilia B łącznie	389	100%	378	100%

Między 2011 a 2013 rokiem nie obserwuje się większych różnic w liczebności ogólnej jak i w częstości występowania poszczególnych postaci choroby.

Według danych Narodowego Centrum Krwi liczba pacjentów (dorosłych i dzieci z hemofilią B) przyjmujących koncentraty czynnika krzepnięcia IX w ramach „Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011” w okresie od stycznia do grudnia 2009 roku wyniosła 252 chorych, natomiast w analogicznym okresie czasu w 2010 roku liczba ta wzrosła do 289 osób. Łącznie w latach 2009–2010 w ramach programu, 541 pacjentów przyjmowało koncentraty czynnika krzepnięcia IX (tabela 4) [16].

Tabela 4. Liczba pacjentów przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia krwi w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011 [16].

Lp.	Realizator programu	Hemofilia B		Hemofilia B powikłana inhibitorem	
		2009 rok; liczba pacjentów	2010 rok; liczba pacjentów	2009 rok; liczba pacjentów	2010 rok; liczba pacjentów
1	RCKiK Białystok	6	0	6	0
2	RCKiK Bydgoszcz	13	0	13	0

3	RCKiK Gdańsk	14	1	16	1
4	RCKiK Katowice	30	1	30	2
5	RCKiK Kielce	1	0	0	0
6	RCKiK Kraków	14	0	14	0
7	RCKiK Lublin	15	0	17	0
8	RCKiK Łódź	11	1	13	1
9	RCKiK Olsztyn	7	0	10	0
10	RCKiK Opole	7	0	8	0
11	RCKiK Poznań	25	0	31	0
12	RCKiK Rzeszów	10	0	17	0
13	RCKiK Szczecin	14	1	13	5
14	RCKiK Warszawa	19	0	24	0
15	RCKiK Wrocław	15	0	18	0
16	RCKiK Zielona Góra	5	0	4	0
17	IHiT w Warszawie	40	2	45	1
Razem		246	6	279	10
Razem		252		289	

RCKiK – Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. IHiT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Dodatkowo poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby chorych na hemofilię B w oparciu o Analizę weryfikacyjną Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [35], w której przedstawiono dane pozyskane z Narodowego Centrum Krwi oraz z Narodowego Funduszu Zdrowia.

Według danych przedstawionych przez Narodowe Centrum Krwi w 2013 roku 93 pacjentów chorych na hemofilię B, w tym 7 pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem (w wieku 0-26 lat) przyjmowało koncentraty czynnika krzepnięcia IX w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”. Natomiast 19 pacjentów z hemofilią B otrzymało leczenie rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX [35].

Tabela 5. Liczba pacjentów z hemofilią B, którym wydano koncentrat czynnika krzepnięcia IX w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” realizowanego przez Narodowe Centrum Krwi [35].

Grupa wiekowa chorych	Rodzaj hemofilii	2013 rok, liczba pacjentów
0-18 lat	B postać łagodna	9
	B postać łagodna powikłana inhibitorem	0
	B postać umiarkowana	11
	B postać umiarkowana powikłana inhibitorem	1
	B postać ciężka	30
	B postać ciężka powikłana inhibitorem	2
	Łącznie	52*
19-26 lat	B postać łagodna	8
	B postać łagodna powikłana inhibitorem	0
	B postać umiarkowana	9
	B postać umiarkowana powikłana inhibitorem	0
	B postać ciężka	25
	B postać ciężka powikłana inhibitorem	4
	Łącznie	41*

*Dane cząstkowe nie sumują się, ponieważ pacjenci w sprawozdaniach przesyłanych do RCKiK mają wykazywane różne postacie hemofilii i różne oznaczenia inhibitora. Dane dotyczące ciężkości hemofilii mają charakter szacunkowy.

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).



Tabela 6. Liczba pacjentów z hemofilią B, leczonych osoczopochodnym/rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” realizowanego przez Narodowe Centrum Krwi [35].

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

*jeden pacjent leczony był zarówno czynnikiem osoczopochodnym jak i rekombinowanym.

W dalszej części przedstawiono również dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem D67 (Dziedziczny niedobór czynnika IX – Hemofilia B) w Polsce w latach 2010–2012.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem D67 (hemofilia B) według NFZ w latach 2010–2012 (stan na 12.07.2012 rok) [35].

Rok	Liczba pacjentów
2010	467
2011	402
2012	227

Dane przedstawione przez NFZ wskazują, że do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” w 2014 roku włączonych było 53 pacjentów z hemofilią B.

Tabela 8. Liczba pacjentów w wieku 0-18 lat z hemofilią B włączonych do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, według danych NFZ (stan na 17.10.2014 rok) [35].

Populacja	2013	2014 (styczeń – sierpień)
Liczba pacjentów leczonych rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX	10	11
Liczba pacjentów leczonych osoczopochodnym czynnikiem krzepnięcia IX	45	41
Liczba pacjentów z hemofilią B w programie lekowym (0-18 lat)	57	53

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA HEMOFILII B NA ŚWIECIE

Zapadalność na hemofilię B na całym świecie jest szacowana na około 1 na 20-30 tys. męskich noworodków [37], [41].

Częstość występowania hemofilii B wynosi 5,3 przypadków na 100 tysięcy mężczyzn, z czego 44% przypadków to pacjenci z ciężką postacią hemofilii B. Hemofilia B występuje znacznie rzadziej niż hemofilia A i stanowi jedynie 14% wszystkich przypadków hemofilii [41].

Inne dostępne źródła wskazują, że w krajach, w których dostęp do diagnostyki jest łatwy, częstość występowania hemofilii wynosi 1/10 tys. przypadków [43]. Światowe stowarzyszenie chorych na hemofilię wskazuje, że częstość występowania hemofilii A i B wynosi około 13,4/100 tys. [112]. Natomiast Światowa Federacja Hemofilii (ang. *World Federation of Hemophilia*) na podstawie przeprowadzonego w 2013 roku globalnego sondażu szacuje, że ze zdiagnozowaną hemofilią B na całym świecie żyje około 28 430 osób [84].

W Stanach Zjednoczonych częstość występowania hemofilii B wynosi 1/25 tys. mężczyzn. W 2013 roku liczbę osób z hemofilią w Stanach Zjednoczonych oszacowano na około 20 000 [41]. Każdego roku w USA rodzi się około 400 dzieci z hemofilią. Częstość występowania wrodzonej hemofilii w USA szacuje się na 18 000 chłopców/mężczyzn, większość przypadków klasyfikuje się jako poważną postać choroby [42].

Wrodzona hemofilia dotyczy wszystkich grup etnicznych i ma globalny zasięg [41], [42]. W USA częstość występowania hemofilii wśród osób białych, Afroamerykanów i Latynosów jest zbliżona. Ze względu na fakt, że hemofilia jest dziedziczona recesywnie, występuje głównie u mężczyzn [41].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów z hemofilią B w okresie od października 2013 roku do lipca 2014 roku w oparciu o dane z kanadyjskiego rejestru chorych na hemofilię.

Tabela 9. Liczba chorych na hemofilię B między październikiem 2013 roku a lipcem 2014 roku - dane z kanadyjskiego rejestru chorych na hemofilię [44].

Parametr	Hemofilia B
	Liczba chorych
Postać łagodna	252
Postać umiarkowana	259
Postać ciężka	175
Postać powikłana inhibitorem	105
Inna	21
Razem	694

2.4.3. OBCIĄŻENIA SPOŁECZNO-EKONOMICZNE

W leczeniu chorych na hemofilię największym problemem są wysokie koszty koncentratów czynnika krzepnięcia, które stanowią około 90% całkowitych kosztów leczenia pacjentów z hemofilią. U chorych z ciężką postacią choroby może dochodzić w ciągu roku nawet do 40 epizodów krwawienia, które wymagają zastosowania leczenia. Natomiast w celu przeprowadzenia dużego zabiegu chirurgicznego u dorosłego człowieka z hemofilią konieczne jest podanie od 50 000 do nawet 70 000 jednostek międzynarodowych koncentratu czynnika krzepnięcia. Ponad to, koszty leczenia zwiększają się

kilkakrotnie w przypadku hemofilii powikłanej obecnością inhibitorów przeciwko danemu czynnikowi krzepnięcia (powstawanie inhibitorów obserwuje się u 1-4% chorych z ciężką postacią hemofilii B) [34].

Kolejny problem stanowi konieczność zapewnienia pacjentom z hemofilią stałego i szybkiego dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia. Szybkie podanie leku często ma decydujące znaczenie dla uratowania życia, bowiem im szybciej zostanie wstrzyknięty odpowiedni koncentrat czynnika krzepnięcia tym szybciej krwawienie zostanie zahamowane. W związku z tym konieczna jest właściwa organizacja leczenia pacjentów z hemofilią i łatwy dostęp do poradni, klinik czy też oddziałów szpitalnych wyspecjalizowanych w leczeniu zaburzeń hematologicznych [34]. Zapewnienie stałego dostępu do koncentratów czynnika krzepnięcia chorym na hemofilię jest kluczowe dla ich życia i zdrowia. Odpowiedni poziom zaopatrzenia pozwala zagwarantować pacjentom możliwość leczenia w warunkach domowych, przeprowadzenie planowanych zabiegów chirurgicznych, prowadzenie zarówno długo- jak i krótkoterminowej profilaktyki, wdrożenie leczenia indukującego tolerancję immunologiczną (w przypadku wystąpienia inhibitorów przeciwko czynnikom krzepnięcia). Wczesne wdrożenie leczenia profilaktycznego u dzieci pozwoli w przyszłości na: zmniejszenie liczby kosztownych ortopedycznych zabiegów naprawczych (które są konieczne u pacjentów z zaawansowaną artropatią hemofilową, będącą następstwem licznych epizodów krwawienia), zmniejszenie odsetka pacjentów, którzy nie mogą pracować z powodu inwalidztwa narządu ruchu i przechodzą na rentę, zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz liczby zgonów z powodu ciężkich samoistnych bądź pourazowych krwawień [34].

Koszty leczenia profilaktycznego w 96% związane są z ceną koncentratów czynników krzepnięcia, stąd wybór zarówno odpowiedniego preparatu leczniczego jak i jego dawki ma zasadniczy wpływ na koszty profilaktyki. Na podstawie przeprowadzonego badania porównującego koszty profilaktyki stosowanej wśród dorosłych Szwedów chorych na hemofilię (zarówno A jak i B) z kosztami leczenia doraźnego w Norwegii wykazano, że zużycie czynnika krzepnięcia podczas leczenia profilaktycznego było dwukrotnie większe niż przy leczeniu doraźnym [38]. Należy jednak zaznaczyć, że leczenie profilaktyczne pozwala na eliminację wysokich kosztów późniejszego leczenia poważnych uszkodzeń stawów oraz powtarzających się krwawień, jak również poprawia jakość życia chorych [40].

W zakresie funkcjonowania w społeczeństwie hemofilia nie ma żadnego wpływu na relacje pacjenta z otoczeniem. Dzieci chore na hemofilię pomimo częstych pobytów w szpitalu czy ryzyku nieoczekiwanych krwawień powinny uczęszczać do normalnej szkoły wraz ze zdrowymi rówieśnikami. Rozwój umysłowy chorych na hemofilię jest prawidłowy, a ich średni iloraz inteligencji nie odbiega od przeciętnego. Jednak, głównie w przypadku dzieci z ciężką postacią choroby, zaburzone może być funkcjonowanie emocjonalne - poczucie bycia gorszym od rówieśników, izolacja, wycofanie lub

przeciwnie chęć udowodnienia braku różnic, co może prowadzić do ryzykownych zachowań [39]. W przypadku dzieci chorych na hemofilię trudnym okresem jest czas dojrzewania, często związany z nastoletnim buntem wynikającym z braku akceptacji choroby przewlekłej wymagającej ciągłej kontroli. Nastolatki chore na choroby przewlekłe muszą zmierzyć się ze szczególnymi zmianami emocjonalnymi wynikającymi z przeciwstawnych dążeń. Z jednej strony są już świadomi choroby i konieczności dbania o zdrowie, co wiąże się z zależnością od rodziców i lekarzy, a z drugiej strony pragną niezależności i możliwości prowadzenia aktywnego życia tak jak zdrowi koledzy. W przypadku nastolatków cierpiących na hemofilię szczególnie kłopotliwa jest konieczność częstego i regularnego przyjmowania w formie dożylniej odpowiedniego czynnika krzepnięcia, a także potrzeba pamiętania aby np. na wyjazdy zabierać czynnik i go przyjmować, co wiąże się z ograniczeniami w porównaniu do zdrowych rówieśników [25].

2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA HEMOFILII B

Leczenie hemofilii opiera się na leczeniu objawowym, substytucyjnym i hamującym fibryinolizę (fizjologiczny proces rozkładu skrzepu), brak jest leczenia przyczynowego [15]. Niedobór czynników krzepnięcia krwi wyrównuje się poprzez substytucję danego czynnika w drodze wstrzykiwań dożylnych [16]. Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym, a także skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych [17].

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

- liofilizowany koncentrat czynnika krzepnięcia IX wytwarzany z ludzkiego osocza (koncentrat osoczopochodny),
- liofilizowany koncentrat czynnika krzepnięcia IX wytwarzany metodami inżynierii genetycznej (koncentrat rekombinowany),
- koncentrat czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania (ang. *extended half-life*),
- leki hamujące fibryinolizę, czyli antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne [17], [21], [22].

W leczeniu hemofilii B wykorzystywano w przeszłości także koncentraty zespołu protrombiny, które zawierają czynniki krzepnięcia IX, II, VII i X. Obecnie nie zaleca się już stosowania koncentratów zespołu protrombiny u pacjentów z hemofilią B, z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych [17].

1. Koncentrat osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX podawanego dożylnie w dawce 1 j.m. na 1 kg masy ciała (ang. *international units/kilogram*; jednostki

międzynarodowe/kilogram) powoduje wzrost aktywności czynnika krzepnięcia IX w osoczu o około 1% normy. Okres półtrwania czynnika IX w osoczu wynosi 24 godziny [15], [17].

Osoczo pochodne koncentraty czynnika krzepnięcia IX są wytwarzane z puli osocza pobranego od wielu dawców. Podczas produkcji są oczyszczane za pomocą chromatografii z domieszek innych białek jak również poddawane procesom inaktywacji bądź eliminacji wirusów [21]. Wśród oczochopochodnych koncentratów czynnika krzepnięcia IX dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski znajdują się następujące produkty lecznicze: Berinin P® [85], Immunine® [86], Mononine® [87], Octanine F® [88], Betafact®, Nonafact® [5], z czego Berinin P®, Immunine®, Mononine®, Octanine F® są refundowane w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [4].

2. Rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia IX są produkowane przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen kodujący czynnik krzepnięcia IX. Komórki uwalniają do podłoża hodowlanego czynnik krzepnięcia, który jest następnie oczyszczany metodami chromatografii immunopowinnowactwa i stabilizowany przy użyciu odpowiednich związków białkowych lub cukrowych. Obecnie można wyróżnić trzy generacje leków opartych na rekombinowanym czynniku krzepnięcia, stosowanych w leczeniu hemofilii:
 - pierwsza generacja: dla stabilizacji końcowego produktu wykorzystuje się niektóre proteiny ludzkie (albuminy),
 - druga generacja: zbliżone do produktów pierwszej generacji, ale stabilizowane cukrami zamiast albuminy ludzkiej,
 - trzecia generacja: w trakcie procesu produkcyjnego i w końcowym produkcie nie ma dodawanych protein ludzkich lub zwierzęcych [113], [114], [115].

Wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia IX znane są następujące produkty lecznicze: BeneFix® (nonakog alfa) [89], Rixubis® (nonakog gamma) [92], Ixinity® (trenonakog alfa) [93] – wycofany przez FDA w 2013 roku. Obecnie jedynie BeneFix® jest dopuszczony do obrotu w Polsce [5], jak również jest on refundowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” [4].

3. Wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia IX wyróżnia się także koncentraty o przedłużonym okresie półtrwania pozwalające na rzadsze wstrzyknięcia leku – produkt leczniczy Alprolix® (eftrenonakog alfa) [13] połączony z białkiem fuzyjnym Fc (czynnik krzepnięcia IX połączony z fragmentem Fc ludzkiej IgG, który hamuje degradację lizosomalną przez komórki śródbłonna, tym samym przedłużając okres półtrwania w krążeniu), produkt leczniczy Idelvion® (albutrepenonacog alfa) [94] połączony z rekombinowaną albuminą oraz będący w fazie badań

klinicznych produkt leczniczy N9-GP (nonakog beta pegol) połączony z glikolem polietylenowym [95]. Eftrenonakog alfa (produkt leczniczy Alprolix®) stanowi pierwszy i na chwilę obecną jedyny czynnik krzepnięcia IX, który jest otrzymywany w technologii rekombinacji DNA w linii embrionalnych komórek nerki ludzkiej (HEK 293-H) bez dodatku jakichkolwiek egzogennych białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w hodowli komórkowej oraz na etapie oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego. W związku z zaletami wynikającym z braku jakichkolwiek domieszek osoczo pochodnych, oraz równoczesnego uzyskania przedłużonego okresu półtrwania związanego z zastosowaniem białka fuzyjnego Fc (ludzkiej immunoglobuliny IgG) w przypadku eftrenonakogu alfa można mówić o ustanowieniu nowej generacji leków w hemofilii B [13]. Koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania mogą pozwolić na stosowanie rzadszych wstrzyknięć dożylnych co może przekładać się na lepsze przestrzeganie przez pacjentów zalecanego schematu leczenia, a w konsekwencji jego większą skuteczność. Takie preparaty ułatwiają także leczenie małych dzieci jak również pacjentów z trudnym dostępem do żył [95]. Szczególnie obiecujące są wyniki uzyskane u pacjentów z hemofilią B leczonych rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1 (rFIXFc). Okres półtrwania rFIXFc wynosi 82,1 godziny. Przy podawaniu rFIXFc w dawce 20 j.m./kg co 7 dni, 40 j.m./kg co 10 dni lub 100 j.m./kg co 14 dni u wielu pacjentów z ciężką postacią hemofilii B można utrzymać aktywność FIX w osoczu na poziomie >1-3 j.m./dL. Możliwe jest zatem zmniejszenie liczby wstrzyknięć koncentratu czynnika krzepnięcia o 50-80% podczas długoterminowej profilaktyki krwawień przy zachowaniu co najmniej tej samej skuteczności co konwencjonalne rekombinowane czynniki krzepnięcia IX. Zmniejszenie liczby wstrzyknięć eftrenonakogu alfa (rFIXFc) w porównaniu do konwencjonalnych czynników krzepnięcia IX przy zachowaniu zgodności dawkowania z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych rekombinowanych czynników krzepnięcia, przekłada się również na przyjmowanie przez pacjentów mniejszej dawki czynnika w ramach profilaktyki krwawień [22]. Przykładowo, zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego BeneFIX® [89] (stanowiącego komparator w niniejszej analizie) profilaktyczna dawka rFIX wynosi 40 j.m./kg dwa razy w tygodniu, co oznacza, że tygodniowa dawka nonakogu alfa wynosi 80 j.m./kg. Natomiast, zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alprolix® [13] profilaktyczna dawka eftrenonakogu alfa (rFIXFc) wynosi 50 j.m./kg/tydzień. Oznacza to, że tygodniowe zużycie eftrenonakogu alfa stosowanego w ramach profilaktyki jest o około 37,5% mniejsze niż w przypadku nonakogu alfa.

W tabeli poniżej przedstawiono sugerowaną, docelową aktywność koncentratów czynnika krzepnięcia IX (osoczo pochodnych i rekombinowanych) w osoczu, u pacjentów z hemofilią B w wybranych sytuacjach klinicznych.

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).



Tabela 10. Sugerowana docelowa aktywność FIX (osoczopochodnych i rekombinowanych) w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilią B [22].

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika IX (% normy)	Czas leczenia (dni)	
Wylew krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, dziąseł	40–60	1–2, jeśli efekt zbyt słaby należy zwiększyć dawkę i przedłużyć czas leczenia	
Mięsień biodrowo-łędźwiowy	Początkowo	1–2	
	Następnie	3–5, czasami dłużej, dodatkowo wtórna profilaktyka	
Centralny układ nerwowy/głowa	Początkowo	1–7	
	Następnie	8–21, czasami dłużej, dodatkowo wtórna profilaktyka	
Wylew krwi do dna jamy ustnej i szyi	Początkowo	1–7	
	Następnie	8–14	
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Początkowo	1–6	
	Następnie	7–14	
Istotny klinicznie krwimocz	40	3–5	
Głębokie zranienia	40	5–7	
Duże operacje chirurgiczne	Przed operacją	-	
	Po operacji	60–80	1–3
		40–60	4–6
		30–50	7–14
Małe operacje chirurgiczne	Przed operacją	-	
	Po operacji	30–60	1–5 dni (zależnie od rodzaju zabiegu)
Usuwanie zębów*	40	Jednorazowo przed zabiegiem. W przypadku złożonych zabiegów ekstrakcji czas leczenia wydłuża się	

*od dnia ekstrakcji przez kolejne 7–10 dni lek antyfibrynolityczny, np. kwas traneksamowy w dawce około 10–15 mg/kg masy ciała co 8 godzin.

Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie (ang. *on-demand*) [17]. Leczenie profilaktyczne stosuje się głównie u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. Celem profilaktyki jest utrzymanie stężenia czynnika krzepnięcia krwi powyżej 1% normy, co ma zapobiec występowaniu samoistnych krwawień do stawów i mięśni, krwawień okołoperacyjnych oraz krwawień niebezpiecznych dla życia [17], [21]. Leczenie profilaktyczne ma na celu chronić stawy przed artropatią hemofilową, zapobiegać krwawieniom zagrażającym życiu chorego oraz znacząco poprawiać jakość życia pacjentów [38]. Wyróżnia się profilaktykę: pierwotną, wtórna, krótkoterminową (trzeciorzędową), okołoperacyjną i przerywaną „okresową” [17], [18]. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę poszczególnych rodzajów leczenia profilaktycznego.

Tabela 11. Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii B [17], [18].

Rodzaj profilaktyki	Definicja
Pierwotna (u chorych na ciężką hemofilię)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika IX, rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2. roku życia, w celu prewencji artropatii; czas stosowania – co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego.

Rodzaj profilaktyki	Definicja
Wtórna (u chorych na ciężką hemofilię)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika IX, rozpoczęte po wystąpieniu ≥ 2 krwawień do stawu/stawów lub w wieku >2 lat, w celu zmniejszenia tempa postępu artropatii; czas stosowania – co najmniej do 18. roku życia.
Krótkoterminowa (trzeciorzędowa) (u chorych na ciężką hemofilię)	Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika IX u chorego z artropatią hemofilową, w celu: – zahamowania powtarzających się krwawień do określonego stawu (ang. <i>target joint</i>); czas stosowania: kilka tygodni – kilka miesięcy – zapobiegania krwawieniom do stawów w okresie fizjoterapii.
Okółooperacyjna (niezależnie od postaci hemofilii)	Podawanie koncentratu czynnika IX, rozpoczęte przed operacją chirurgiczną i stosowane do zagojenia rany, w celu prewencji krwawień w okresie okółooperacyjnym.
Przerywana „okresowa”	Przerywana terapia mająca na celu zapobieganie krwawieniom (trwa nie dłużej niż 45 tygodni w roku).

Kolejna tabela przedstawia schematy dawkowania czynnika krzepnięcia IX stosowane w pierwotnej profilaktyce hemofilii B.

Tabela 12. Dawki FIX (osoczopochodnych i rekombinowanych) stosowane w pierwotnej profilaktyce u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B [17].

Model pierwotnej profilaktyki	Schemat dawkowania
Szwedzki i holenderski	25-50 j.m./kg masy ciała; 2 razy w tygodniu
Rekomendacje MASAC*	40-100 j.m./kg masy ciała; 2-3 razy w tygodniu

*MASAC (ang. *National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council*) – Narodowa Fundacja Hemofilii, Medyczny i Naukowy Komitet Doradczy.

Dane literaturowe z zakresu długoterminowej profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią B nie są tak liczne jak w przypadku hemofilii A. Wyniki uzyskane w kilku próbach klinicznych wskazują, że dawka rekombinowanego czynnika krzepnięcia powinna zawierać się w przedziale 40-100 j.m./kg, a częstość wstrzyknięć oscylować między 1-3 razy w tygodniu [22]. W przypadku interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa) w celach profilaktyki długoterminowej zalecane schematy początkowe obejmują dawkę 50 j.m./kg co tydzień (dawka dostosowywana na podstawie indywidualnych odpowiedzi) lub dawkę 100 j.m./kg co 10 dni (odstęp pomiędzy dawkami dostosowywany na podstawie indywidualnej odpowiedzi). 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. [13]. Natomiast zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych konwencjonalnych czynników krzepnięcia IX, w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, zazwyczaj stosowane dawki wynoszą 20 do 40 j.m./kg podawane w odstępach co 2 do 4 dni [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91]. Powyższe informacje wskazują, że zastosowanie w leczeniu hemofilii B rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania (rFIXFc, eftrenonakog alfa) pozwala na zmniejszenie liczby wstrzyknięć leku, a w konsekwencji także redukcję zużycia leku w porównaniu do konwencjonalnych czynników krzepnięcia IX. Autorzy wytycznych jednak zaznaczają, 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 [22].

Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w przypadku hemofilii (A i B) zakładają, że:

- u każdego pacjenta z ciężką hemofilią należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień,
- u każdego pacjenta z ciężką hemofilią, u którego nie zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej,
- u każdego pacjenta z ciężką hemofilią z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień,
- u niektórych pacjentów stosujących długoterminową profilaktykę krwawień, a u których nie występują żadne samoistne krwawienia i których fenotyp krwotoczny określa się jako łagodny, można rozważyć zakończenie regularnych wstrzyknięć koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w momencie osiągnięcia dojrzałości fizycznej, u takich pacjentów należy stosować okresową profilaktykę krwawień w chwilach zwiększonej aktywności fizycznej, kiedy ryzyko krwawień jest większe,
- u pacjentów, u których po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają się pojawiać krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnych wstrzyknięć koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia,
- najbardziej właściwe dawki koncentratów krzepnięcia podczas stosowania długoterminowej profilaktyki krwawień w przypadku pacjentów z hemofilią B powinny oscylować między 25-50 j.m./kg dwa razy w tygodniu (u części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się przy zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między wstrzyknięciami, ale część pacjentów może wymagać większych dawek lub częstszych wstrzyknięć),
- jeżeli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia należy rozważyć zmianę stosowanego schematu leczenia,
- krwawienia występujące w okresie leczenia profilaktycznego leczy się tak samo jak krwawienia u pacjentów nie objętych profilaktyką, częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki są wskazaniem do modyfikacji stosowanego schematu leczenia, ponad to w takiej sytuacji należy upewnić się czy nie doszło do pojawienia się inhibitora stosowanego czynnika krzepnięcia,
- na najbardziej właściwą formę profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta,
- nowoczesne leczenie hemofilii opiera się na terapii domowej,
- w przypadku często nawracających krwawień do określonego stawu lub mięśnia u pacjenta nie objętego profilaktyką krwawień (pierwotną, wtórną, trzeciorzędową) należy zastosować przez

kilka tygodni/miesiący regularne wstrzyknięcia niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zahamowania krwawienia,

- u każdego pacjenta z hemofilią, który przeżył krwawienie zagrażające życiu należy rozważyć wprowadzenie bezterminowej profilaktyki z zastosowaniem koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia [22].

4. Leki hamujące fibrylizę (leczenie wspomagające) stosowane w celu stabilizacji skrzepu w chorych z krwawieniami z jamy ustnej, nosa, dróg rodnych. Dostępne są dwa syntetyczne analogi lizyny o właściwościach hamujących fibrylizę i stabilizujących skrzep: kwas epsilon-aminokapronowy (w dawce 50-60 mg/kg co 4-6 godzin) oraz silniej działający i częściej stosowany kwas traneksamowy (w dawce 10-15 mg.kg co 8-12 godzin), które mogą być podawane dożylnie, doustnie i miejscowo. Inne leki wspomagające, to środki hemostatyczne przeznaczone do stosowania miejscowego, do których należą: gąbka żelatynowa, odwodniona celuloza, regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina oraz żele płytkowe. Środki te wspomagają proces krzepnięcia krwi, a ich działanie polega na wytworzeniu rusztowania, na którym tworzy się skrzep, oraz niewielkim ucisku mechanicznym powierzchni rany. Środki te wykorzystuje się przede wszystkim w chirurgii ogólnej, ortopedycznej i stomatologicznej [17], [21].

W Polsce obecnie funkcjonuje program lekowy B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [14], a także „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018” [16]. Program lekowy finansowany ze środków NFZ obejmuje dzieci w wieku do 18. roku życia, z kolei Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne finansowany z budżetu Ministra Zdrowia kierowany jest do wszystkich dorosłych chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne. Program ten ma na celu poprawę wyników leczenia oraz jakości życia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne [16]. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018” [16] stanowi uzupełnienie i rozszerzenie świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego NFZ B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [14]. W Polsce w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B15. refundowane są osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX (produkty lecznicze: Berinin P[®], Immunine[®], Mononine[®], Octanine F[®]) oraz rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (produkt leczniczy BeneFIX[®]) [4].

2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia i profilaktyki hemofilii B (październik 2016 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
[21]	Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)	2008	Wytyczne zalecają w profilaktyce i leczeniu hemofilii B zastosowanie: koncentratów czynnika IX wytwarzanych z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne), koncentratów czynnika IX wytwarzanych metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane) oraz leków wspomagających: antyfibrynolityków (kwas epsilon-aminokapronowy i kwas traneksamowy) i miejscowych środków hemostatycznych (gąbka żelatynowa, odwodniona celuloza, regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina oraz żele płytkowe).
[22]			2016 (aktualizacja)	Wytyczne zalecają stosowanie u pacjentów z hemofilią B: koncentratów czynnika IX wytwarzanych z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne), koncentratów czynnika IX wytwarzanych metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane) oraz leków wspomagających: antyfibrynolityków (kwas traneksamowy) i miejscowych środków hemostatycznych (gąbka żelatynowa, odwodniona celuloza, regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina oraz żele płytkowe). W przypadku koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, z chwilą ich wprowadzenia do lecznictwa w Polsce Grupa ds. Hemostazy PTHiT ogłosi swoje stanowisko w sprawie ich wykorzystania w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A i B. W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów. Zaleca się stosowanie raczej rekombinowanych niż osoczopochodnych czynników krzepnięcia za względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. Nie zaleca się stosowania niepoddanego procedurom inaktywacji wirusów świeżo mrożonego osocza oraz krioprecypitatu. Nie zaleca się także stosowania koncentratu zespołu protrombiny w hemofilii B z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.
[45]		Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię	-	Nie zidentyfikowano.
[46]		Kolegium Lekarzy Rodzinnych	-	Nie zidentyfikowano.
[35]		Opinia ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych	2014	Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni (brak danych osobowych) w roku 2014 wskazują, że w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii B u dzieci do ukończenia 18. roku życia, wcześniej nieleczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia, stosowany jest rekombinowany czynnik krzepnięcia IX. Natomiast u pozostałych chorych z hemofilią B stosowane są osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX.
[47]		Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	-

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).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*	
[48]		Royal College of General Practitioners (RCGP)	-	Nie zidentyfikowano.	
[49]		National Institute for Health and Research (NIHR)	-	Nie zidentyfikowano.	
[50]		UK Haemophilia Society	-	Nie zidentyfikowano.	
[51]		United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)	2013	Wytyczne dotyczą chorych z hemofilią i wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia, u których konieczne jest wykonanie zabiegu stomatologicznego. Rekomendacje zalecają stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> - zastępczych czynników krzepnięcia krwi, - desmopresyny, - leków antyfibrynolitycznych np. kwas traneksamowy, - innych metod opanowania krwawienia. 	
[52]			2013	Rekomendacje dotyczą pacjentów z wrodzoną hemofilią i inhibitorami czynnika VIII lub IX. Wytyczne zalecają stosowanie u chorych wymagających terapii zastępczej, w tym pacjentów wcześniej nieleczonych, rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX.	
[53]			2011	Rekomendacje dotyczą leczenia hemofilii A i B w okresie płodowym i noworodkowym. Wytyczne zalecają w leczeniu hemofilii B u noworodków stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX jako leczenia z wyboru i terapia ta powinna zostać wdrożona tak szybko jak to możliwe. Po potwierdzeniu rozpoznania należy zastosować krótkoterminowe leczenie profilaktyczne u noworodków ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Należy również rozważyć krótkoterminowe leczenie profilaktyczne u dzieci urodzonych przedwcześnie (stopień 1C^).	
[54]			2008	Wytyczne zalecają w leczeniu hemofilii B stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX jako leczenia z wyboru (stopień C, IV poziom dowodów^^). W przypadku braku dostępności rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, alternatywnym leczeniem jest osoczopochodny koncentrat czynnika IX o wysokiej czystości, powodujący mniejszą hemostatyczną aktywację niż koncentrat kompleksu protrombiny (związany z wysokim ryzykiem zakrzepicy). W przypadku leczenia ostrych krwawień u pacjentów z inhibitorami czynnika VIII lub IX wskazane do stosowania jest rekombinowany czynnik VIIa (NovoSeven) i FEIBA.	
[55]			British Committee for Standards in Haematology (BCSH)	-	Nie zidentyfikowano żadnych innych wytycznych niż na stronach UKHCDO.
[56]		Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	-	Nie zidentyfikowano.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
[57]	Stany Zjednoczone	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	-	Nie zidentyfikowano.
[58]		National Hemophilia Foundation (USA) - MASAC	2016	Wytyczne zalecają stosowanie w leczeniu hemofilii B rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX (jako leczenia z wyboru), rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania (jako leczenia z wyboru) oraz osoczo pochodny czynnik krzepnięcia IX (o zmniejszonym ryzyku przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów). W przypadku pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem, w leczeniu epizodów krwawienia zaleca się stosowanie aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny (zawiera aktywowane czynniki IIa, VIIa i Xa) oraz rekombinowanego czynnika VIIa. Wybór preparatu zależy między innymi od rodzaju inhibitora, bieżącego miana przeciwciał, lokalizacji krwawienia czy poprzedniej odpowiedzi na zastosowane preparaty. W przypadku występowania inhibitorów o wysokim mianie przeciwciał wywołanie tolerancji immunologicznej jest najlepszym rozwiązaniem w celu wyeliminowania inhibitorów.
[59]		Hemophilia Federation of America	-	Nie zidentyfikowano.
[60]	Kanada	Alberta Health Services (AHS)	-	Nie zidentyfikowano.
[61]		Canadian Hemophilia Society (CHS)	-	Na witrynie towarzystwa odnaleziono informacje dotyczące możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu hemofilii B w postaci suplementacji czynnika IX przy wykorzystaniu koncentratu rekombinowanego lub osoczo pochodnego. Dodatkowo jako możliwe inne metody terapeutyczne wskazywane są: cyklokapron (kwas traneksamowy), amicar (kwas aminokapronowy). Cyklokapron (kwas traneksamowy) oraz amicar (kwas aminokapronowy) nie pomagają w wytworzeniu właściwego skrzepu w związku z czym nie mogą być stosowane zamiast koncentratu czynnika IX. Desmopresyna nie jest zalecana w leczeniu hemofilii B.
[62]	Australia	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)	-	Nie zidentyfikowano.
[63]		National Health and Medical Research Council (NHMRC)	-	Nie zidentyfikowano.
[64]		National Blood Authority (NBA) i Australian Hemophilia Centres Directors Organization	2006	Wytyczne zalecają stosowanie rekombinowanego oraz osoczo pochodnego czynnika krzepnięcia IX w leczeniu pacjentów z hemofilią B, dodatkowo zalecane są leki antyfibrynolityczne i środki wspomagające. W leczeniu pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem zalecany jest rekombinowany czynnik VIIa, aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny, leki

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
		(AHCDO)		antyfibrynolityczne (np. kwas traneksamowy) oraz środki wspomagające.
[66]			2016	Wytyczne zalecają stosowanie u pacjentów z hemofilią koncentratów czynników krzepnięcia, przy czym wskazują, że rekombinowane czynniki krzepnięcia powinny stanowić leczenie z wyboru. Jeśli rekombinowane lub osoczopochodne czynniki krzepnięcia są dostępne, to krioprecypitat lub preparaty świeżo mrożonego osocza nie powinny być stosowane. Donosowa desmopresyna nie jest dostępna do leczenia zaburzeń krzepnięcia w Australii. W przypadku leczenia niedoboru czynnika krzepnięcia IX zalecane są raczej produkty zawierające tylko odpowiedni czynnik krzepnięcia niż produkty takie jak koncentrat zespołu czynników protrombiny, który zawiera dodatkowo czynniki krzepnięcia II, VII i X. U pacjentów z hemofilią B leczeniem z wyboru powinno być stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia IX.
[67]		Haemophilia Foundation Australia (HFA)	2013	Na witrynie fundacji odnaleziono informacje dotyczące zalecanych opcji terapeutycznych w przypadku chorych na hemofilię (zarówno A jak i B). Do zalecanych leków należą: koncentrat czynnika krzepnięcia (rekombinowany oraz osoczopochodny), desmopresyna (łagodna postać hemofilii), kwas traneksamowy. Dodatkowo zaznaczono, że rekombinowany czynnik krzepnięcia jest najczęściej stosowanym koncentratem czynnika krzepnięcia.
[68]	Belgia	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)	-	Nie zidentyfikowano.
[69]		Belgian Hemophilia Society (BHS)	-	Nie zidentyfikowano.
[70]	Nowa Zelandia	New Zealand Guidelines Group (NZGG)	-	Nie zidentyfikowano.
[71]		Haemophilia Foundation of New Zealand (HFNZ)	2005	Wytyczne zalecają stosowanie czynnika krzepnięcia IX w leczeniu hemofilii B.
[72]	Kraje nordyckie	Nordic Hemophilia Council	2015	W profilaktyce hemofilii B wytyczne zalecają stosowanie raczej rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX niż osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX, a profilaktyka powinna być stosowana również u pacjentów z umiarkowaną hemofilią. W wytycznych przedstawiono także główne schematy dawkowania i podawania czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce długoterminowej krwawień: schemat holenderski (15-25 j.m./kg; leczenie profilaktyczne należy rozpocząć wcześniej, przed wystąpieniem krwawień do stawów), schemat tradycyjny, zwany też szwedzkim (20-40 j.m./kg; leczenie profilaktyczne należy rozpocząć wcześniej, przed wystąpieniem krwawień do stawów), szwedzki schemat zindywidualizowany (leczenie rozpoczyna się od wysokiej dawki, a następnie zmniejsza się interwały pomiędzy podaniami oraz dawki) oraz schemat kanadyjski (50 j.m./kg; leczenie profilaktyczne należy rozpocząć niedługo po wystąpieniu krwawień do stawów oraz stopniowo intensyfikować terapię w zależności od częstości występowania krwawień).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
				Wytyczne zalecają rozpoczęcie profilaktyki krwawień u dzieci w 1 roku życia, przed wystąpieniem pierwszego krwawienia do stawów. Początkowa zalecana dawka czynnika krzepnięcia wynosi 25 j.m./kg raz w tygodniu, podana do żyły obwodowej, w celu przyzwyczajenia dziecka i opiekunów/rodziców do nowej terapii. Tak szybko jak pozwala dostęp żylny należy zwiększyć częstotliwość do podawania czynnika co 2 dzień oraz rozważyć możliwość założenia centralnego dostępu dożylnego.
[74]	Międzynarodowe	World Federation of Hemophilia (WFH)	2012 (aktualizacja 2013)	<p>WFH rekomenduje stosowanie rekombinowanych lub oczyszczonych osoczo pochodnych czynników krzepnięcia w leczeniu hemofilii (zarówno A jak i B). W leczeniu hemofilii B stosowanie czynników krzepnięcia IX jest bardziej wskazane niż stosowanie aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny. Nie zaleca się stosowania świeżo mrożonego osocza oraz krioprecypitatu ze względów bezpieczeństwa.</p> <p>Wytyczne wskazują na przydatność profilaktycznego podawania czynników krzepnięcia nawet w sytuacjach kiedy poziom czynnika nie był utrzymywany przez cały czas powyżej 1 j.m./dL. W przypadku pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami można wprowadzić krótkoterminową profilaktykę (4-8 tygodni) w celu przerwania cyklu krwawień. Według zaleceń WFH z 2012 roku istnieją dwa protokoły leczenia profilaktycznego, dla których dostępne są dane długoterminowe: protokół z Malmö: 25-40 j.m./kg czynnika krzepnięcia IX 2 razy w tygodniu oraz protokół z Utrechtu: 15-30 j.m./kg czynnika krzepnięcia IX 2 razy w tygodniu. Autorzy zwracają uwagę na potrzebę ustalenia optymalnego protokołu dawkowania. Taki protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta i dostępności do koncentratów czynnika krzepnięcia.</p> <p>W przypadku bardzo małych dzieci jedną z możliwości leczenia jest rozpoczęcie profilaktyki z częstością raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości wstrzyknięć leku w zależności od częstości krwawień i dostępu żylnego. Leczenie profilaktyczne najlepiej jest stosować rano w celu zabezpieczenia okresów o największej aktywności pacjenta. Zaleca się profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia przed planowaną aktywnością fizyczną pacjenta o zwiększonym ryzyku urazu.</p>
[73]			2016	Opublikowane wytyczne przedstawiają propozycję modelu zintegrowanej opieki medycznej nad pacjentami z hemofilią, i omawiają wymaganą współpracę pomiędzy poszczególnymi pracownikami służby zdrowia.
[75]		Hemophilia Community	-	Nie zidentyfikowano.
[76]		World Health Organization (WHO)	-	Nie zidentyfikowano.
[77]		ECRI Institute	-	Nie zidentyfikowano.
[78]		Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)	-	Nie zidentyfikowano.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
[79]	Europejskie	European Haemophilia Consortium (EHC)	-	Nie zidentyfikowano.
[80]		European Haemophilia Network (EUHANET)	2013	Wytyczne zalecają stosowanie u chorych na hemofilię (zarówno A jak i B) w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom koncentratu czynnika krzepnięcia lub desmopresynę. Nie zalecany jest krioprecypitat.
[81]		European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)	2008	Wytyczne zalecają stosowanie koncentratu czynnika IX w leczeniu hemofilii B.

*w wytycznych nie przedstawiono informacji na temat stosowania konkretnych leków z danej grupy (jeśli nie podano w tekście). ^1C - silna rekomendacja, ale może ulec zmianie jeśli pojawią się badania lepszej jakości; dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości – badania obserwacyjne lub serie przypadków; ^^stopień C oparty na poziomie dowodów IV- C-wymaga dowodów uzyskanych z raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych instytucji; wskazuje na brak dobrej jakości badań klinicznych mających bezpośrednie zastosowanie; poziom dowodów IV – dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych instytucji.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na hemofilię B zalecają stosowanie takich leków jak: rekombinowany koncentrat czynnika krzepnięcia IX [21], [22] [35], [52], [53], [54], [58], [61], [64], [66], [67], [71], [72], [74], [81], w tym rekombinowany koncentrat czynnika krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania [58], osoczopochodny koncentrat czynnika krzepnięcia IX [21], [22], [35], [58], [61], [64], [66], [67], [71], [74], [81]. Dodatkowo zalecane jest leczenie wspomagające: antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy) i miejscowe środki hemostatyczne [21], [22], [51], [61], [64]. W przypadku leczenia ostrych krwawień u pacjentów z inhibitorami czynnika IX wskazane do stosowania jest: rekombinowany czynnik VIIa [54], [58], [64], w tym NovoSeven lub FEIBA [54] oraz aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny [58], [64]. Desmopresyna nie powinna być stosowana w leczeniu hemofilii B [61], [66]. Krioprecypitat nie jest zalecany [58]. Wytyczne wskazują, że rekombinowany czynnik krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania powinien być stosowany jako leczenie z wyboru u pacjentów z hemofilią B [58]. Hemofilia B jest chorobą nieuleczalną, dlatego chorzy muszą przyjmować leki zwiększające aktywność czynnika krzepnięcia IX przez całe życie (w ramach profilaktyki lub leczenia doraźnego krwawień). Pierwotną profilaktykę należy stosować co najmniej do 18 roku życia, choć u części pacjentów zaprzestanie profilaktycznego stosowania czynnika IX nie będzie możliwe z powodu nawracających krwawień. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią, który przeżył krwawienie zagrażające życiu (np. do centralnego układu nerwowego), należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę z zastosowaniem koncentratów czynnika krzepnięcia IX [21].

2.7. HEMOFILIA B JAKO CHOROBA RZADKA

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z hemofilią B w Polsce (częstość występowania hemofilii B w Polsce szacuje się na około 1/100 tysięcy osób [15]), analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona **chorób ultrazadkich**.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 tys. osób [6], [7]. Nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultrazadkiej. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultrazadkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba ultrazadka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 tys. osób** [8].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30–40 mln (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [7], [9]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 2,3–3 mln pacjentów [10]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [11].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [6], [7], [12].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [7].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [6].

Oceniany produkt leczniczy Alprolix® 8 czerwca 2007 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych (EU/3/07/453) w analizowanym wskazaniu [82], a w dniu 30 maja 2016 roku Komitet wydał decyzję o utrzymaniu statusu leku sierocego dla produktu leczniczego Alprolix® po wprowadzeniu leku do obrotu [83]. Należy również zaznaczyć, że w 2015 roku produkt leczniczy Alprolix® otrzymał status leku sierocego w Szwajcarii [84]. Mając na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z hemofilią B, **produkt leczniczy Alprolix® można zaklasyfikować jako lek sierocy, a więc mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.**

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (ang. *recombinant factor IX fusion Fc protein*; rFIXFc) w formie proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®).

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Alprolix® (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [13] oraz zostały przedstawione w rozdziale 10.

Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) jest długodziałającym, całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym, składającym się z ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Produkt jest wytwarzany w technologii rekombinacji DNA. Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie

występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu [13]. Produkt leczniczy Alprolix[®] jest środkiem wydawanym na receptę do zastrzeżonego stosowania, leczenie należy przeprowadzać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu hemofilii. Terapię lekiem Alprolix[®] powinien prowadzić lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią. Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, a w razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Lek Alprolix[®] jest podawany we wstrzyknięciu do żyły. Pacjent lub inna osoba może podawać lek Alprolix[®] po odpowiednim przeszkoleniu. Lekarz określa dawkę leku Alprolix[®] (w jednostkach międzynarodowych) dla pacjenta. Dawka zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta w leczeniu substytucyjnym czynnikiem IX oraz od tego, czy lek jest stosowany do zapobiegania krwawieniom, czy do leczenia krwawienia. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent uważa, że krwawienie nie jest wystarczająco dobrze opanowane otrzymaną dawką. Jak często będą konieczne wstrzyknięcia, będzie zależęć od skuteczności leku Alprolix[®] u pacjenta. Lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne w celu upewnienia się, czy poziomy czynnika IX we krwi są odpowiednie. W czasie leczenia należy właściwie oznaczać aktywność czynnika IX w celu określenia dawki do podania pacjentowi oraz częstości powtarzania wstrzykiwań. Odpowiedź poszczególnych pacjentów na leczenie czynnikiem IX może być zróżnicowana, z różnymi okresami półtrwania i różnymi poziomami odzysku. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności czynnika IX w osoczu). W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń aktywności czynnika IX w osoczu. Jest to ważne zwłaszcza w przypadku zmiany laboratorium, w którym wykonuje się test i(lub) odczynnika stosowanego w teście. Dokonywanie pomiarów za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia z wykorzystaniem odczynnika kaolinowego aPTT będzie prawdopodobnie prowadziło do zaniżenia wyniku poziomu aktywności [13].

Produkt leczniczy Alprolix[®] we wskazaniu leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX) we wszystkich grupach wiekowych, na chwilę obecną (październik 2016) nie jest w Polsce refundowany (lek nie jest stosowany w żadnym innym wskazaniu) [4].

Wytyczne zalecają stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia z białkiem fuzyjnym Fc (rFIXFc) jako leczenia z wyboru u pacjentów z hemofilią B [58]. Ze względu na fakt, że rFIXFc jest stosunkowo nowym lekiem i został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w maju 2016 roku, na

chwile obecna brak jest precyzyjnych wytycznych oraz rekomendacji dotyczących jego stosowania w profilaktyce i leczeniu pacjentów z hemofilią B. Polskie wytyczne zalecają stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia w ramach leczenia profilaktycznego krwawień, przy czym wskazane jest dostosowywanie opracowanego schematu leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta. Można rozważyć zakończenie długoterminowego leczenia profilaktycznego w momencie osiągnięcia dojrzałości fizycznej w przypadku pacjentów, u których nie występują żadne samoistne krwawienia i których fenotyp krwotoczny określa się jako łagodny. Jednak u pacjentów u których po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają się pojawiać krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnych wstrzyknięć koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia [22].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanej w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Do alternatywnych technologii lekowych, które są najczęściej zalecane i stosowane w zapobieganiu i leczeniu krwawień u dzieci z hemofilią B należą osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia IX oraz rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia IX [22]. Aby skutecznie ograniczyć występowanie krwawień należy stosować regularną profilaktykę krwawień, która polega na dożylnym podawaniu koncentratów czynnika krzepnięcia IX. Takie podejście pozwala zapobiec krwawieniom, uszkodzeniom stawów, a także pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-

szkieletowego, dlatego ważne jest zapewnienie pacjentom stałego dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia. Leczenie profilaktyczne, w krajach, gdzie nie ma istotnego ograniczenia zasobów jest leczeniem kosztownym i możliwe jest tylko wtedy, gdy na opiekę nad chorymi na hemofilię przeznaczane są znaczne fundusze. Aby zwiększyć dostęp do profilaktyki na świecie, wymagane są badania efektywności kosztowej, ukierunkowane na określenie minimalnych dawek koncentratów krzepnięcia pozwalających uzyskać najlepsze wyniki [74]. Należy również zaznaczyć, że nie ma jednego uniwersalnego schematu dawkowania niedoborowego czynnika krzepnięcia w profilaktyce długoterminowej, który zabezpieczyłby optymalnie potrzeby wszystkich pacjentów. W związku z tym podkreśla się potrzebę indywidualizacji leczenia hemofilii, której celem jest wyeliminowanie samoistnych krwawień przy równoczesnej optymalizacji zużycia koncentratów (zmniejszanie kosztów leczenia) i minimalizowaniu częstości dożylnych wstrzyknięć [22]. Dobrym rozwiązaniem pozwalającym na zaspokojenie potrzeb pacjentów z hemofilią B jest zapewnienie chorym skoordynowanej opieki wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów, zgodnie z obowiązującymi zasadami leczenia [74].

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z informacjami zawartymi w istniejącym programie lekowym NFZ B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [14] jako potencjalne komparatory dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) wybrano:

- leki z grupy osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia krwi IX,
- leki z grupy rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi IX.

Powyższy wybór potwierdzają również zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej [21], [22], [52], [53], [54], [58], [61], [64], [67], [71], [72], [74], [81].

W ramach istniejącego programu lekowego B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [14] finansowane są również osoczopochodne (ludzkie) i rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII, jednak leki z tej grupy nie stanowią alternatywnej technologii dla rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, ponieważ stosowane są w terapii hemofilii typu A.

Z puli potencjalnych komparatorów wykluczono leki zalecane w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej tj. preparaty stosowane w ramach leczenia wspomagającego: antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy) i miejscowe środki hemostatyczne [21], [51], [61], [64], oraz preparaty zalecane w przypadku leczenia ostrych krwawień u pacjentów z inhibitorami czynnika IX [54], [58], [64] [m. in. rekombinowany czynnik VIIa (NovoSeven) oraz FEIBA [54], aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny [58], [64], ze względu na brak stosowania opisanych substancji w ramach programu lekowego B15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [14]. Ponadto, powyższe substancje rekomendowane są w ramach leczenia doraźnego a nie profilaktycznego krwawień, a aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny stosowany jest głównie w przypadku hemofilii powikłanej inhibitorem.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. Obecnie (październik 2016 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku [4] znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

- osoczo pochodny (ludzki) czynnik krzepnięcia IX – Berinin P® [85], Immunine® [86], Mononine® [87], Octanine F® [88],
- rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa; lek III generacji) – BeneFIX® [89].

Zarówno osoczowe jak i rekombinowane czynniki krzepnięcia IX są zarejestrowane do stosowania we wskazaniu obejmującym profilaktykę i leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią B (we wszystkich grupach wiekowych). Wszystkie czynniki krzepnięcia IX (zarówno osoczo pochodne jak i rekombinowane) dostępne są w formie proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu leków refundowanych osoczo pochodne czynniki krzepnięcia IX (Berinin P®, Immunine®, Mononine®, Octanine F®) są refundowane w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w module pierwotnej profilaktyki krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (aktywność czynnika IX $\leq 1\%$ poziomu normalnego) oraz w module wtórnej profilaktyki krwawień (po wystąpieniu wylewów do stawów). Natomiast rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®) jest

refundowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w module pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi.

Wnioskowana technologia – eftrenonakog alfa (produkt leczniczy Alprolix[®]) jest rekombinowanym IX czynnikiem krzepnięcia, który podobnie jak jedyny na chwilę obecną refundowany w Polsce rekombinowany czynnik krzepnięcia IX – nonakog alfa (produkt leczniczy BeneFIX[®]) nie zawiera dodatku jakichkolwiek komponentów osoczopochodnych zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych. Istniejący program lekowy dopuszcza stosowanie rekombinowanych koncentratów czynnika krzepnięcia IX jedynie u nowozdiagnozowanych dzieci, które wcześniej nie otrzymywały preparatu osoczopochodnego. Dzieci, u których wcześniej zastosowano leczenie osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX nie mogą zakwalifikować się do modułu profilaktyki rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX [14]. Dlatego w ramach istniejącego programu lekowego wnioskowana technologia może być refundowana jedynie u dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi.

Należy również podkreślić, że zidentyfikowane polskie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie raczej rekombinowanych niż osoczopochodnych czynników krzepnięcia za względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych [22].

Przedstawione powyżej informacje świadczą, iż jedyną opcjonalną technologią lekową, która może zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Alprolix[®] (w przypadku objęcia refundacją) jest stosowanie produktu BeneFIX[®] we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym za odpowiedni komparator do porównania z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w analizowanym wskazaniu - zapobieganie krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia IX), wcześniej nie leczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX uznano nonakog alfa - produkt leczniczy BeneFIX[®], ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, sposób wytwarzania (leki III generacji) oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce w ramach istniejącego programu lekowego. Założono również, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia zarówno bezpośredniego jak i pośredniego porównania eftrenonakogu alfa z aktywnym komparatorem (nonakog alfa) w analizowanym wskazaniu, oceniana interwencja powinna zostać porównana z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu lub z placebo. Jednak ze względu na specyfikę analizowanej jednostki chorobowej (hemofilia B) i zastrzeżenia natury etycznej brak jest badań klinicznych, w których w grupie kontrolnej

podawano placebo, ponieważ mogłoby to wiązać się z poważnymi konsekwencjami dla zdrowia i życia pacjentów. Dlatego placebo nie powinno być rozpatrywane jako komparator w niniejszej analizie.

W chwili obecnej czynniki IX krzepnięcia, które potencjalnie mogą być stosowane w zapobieganiu krwawieniom u chorych z ciężką hemofilią B refundowane są w ramach dwóch osobnych grup limitowych: 1091.2, Factor IX coagulationis humanus i 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante. W pierwszej z ww. grup refundowane są ludzkie czynniki, a w drugiej – rekombinowane o standardowym okresie półtrwania [4].

Pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Alprolix® stosują ww. czynniki krzepnięcia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [4].

Z uwagi na specyficzną naturę realizacji zapotrzebowania na czynniki IX krzepnięcia stosowane w ww. programie, obejmujące przetarg centralny organizowany dla ludzkich czynników krzepnięcia i osobno dla rekombinowanych czynników co najmniej II generacji [118], wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji będzie mogła uczestniczyć wyłącznie w drugim przetargu. Oznacza to, że zastępować może wyłącznie rekombinowane czynniki co najmniej II generacji, czyli wyłącznie BeneFIX®, gdyż jest on jedynym rekombinowanym czynnikiem co najmniej II generacji, który jest refundowany. Świadczą o tym m.in. opublikowane wyniki przetargów [118] i informacje na temat zużycia leków refundowanych przedstawiane w komunikatach DGL NFZ [119].

Przedstawione powyżej informacje świadczą, iż jedyną opcjonalną technologią lekową, która może zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Alprolix® (w przypadku objęcia refundacją i zaproponowania korzystnej ceny w ofercie do przetargu centralnego) jest stosowanie produktu BeneFIX® we wnioskowanym wskazaniu.

Podsumowując, za odpowiedni komparator do porównania z rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa) w analizowanym wskazaniu - zapobieganie krwawieniom u dzieci do 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia IX) uznano nonakog alfa - produkt leczniczy BeneFIX®.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Z uwagi na charakter choroby podstawowym celem leczenia chorych na ciężką hemofilią B jest efektywne zapobieganie występowaniu krwawień (w tym między innymi krwawień do stawów, które w

przyczyniają się do występowania chorób zwyrodnieniowych stawów oraz krwawień zagrażających życiu takim jak krwawienia śródczaszkowe), prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym, a także skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Ponadto, występowanie krwawień w znaczący sposób wpływa na codzienne funkcjonowanie oraz komfort życia chorych. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, za najważniejsze punkty końcowe, istotne z klinicznego punktu widzenia należy przyjąć:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - częstość krwawień (ogółem, do stawów, spontanicznych, spowodowanych urazem),
 - liczba krwawień,
 - liczba pacjentów z krwawieniami,
 - ocena funkcjonowania stawów,
 - częstość wykonywania zabiegów ortopedycznych,
 - roczny wskaźnik występowania krwawień (ang. *annualized bleeding rate*),
 - miesięczna częstość występowania krwawień,
 - odpowiedź na leczenie (oceniana przez lekarza lub pacjenta),
 - skuteczność hemostatyczna,
 - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia IX.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ZAPOBIEGANIU KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ B

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatora (interwencji alternatywnej stosowanej w analizowanym wskazaniu), w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana jako komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B (październik 2016 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]
Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Pozytywna rekomendacja [96]–[100] Komentarz: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego BeneFIX® (nonakog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada proponuje bardziej korzystny dla płatnika instrument podziału ryzyka. Rada akceptuje rozszerzenie przedziału wiekowego dla BeneFIX do 26. roku życia. Rada nie odniosła się do zmian w programie dotyczących rozszerzenia wiekowego dla dotychczas stosowanych leków w hemofilii typu A.	Pozytywna rekomendacja [101] Komentarz: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego BeneFIX® (nonakog alfa) w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII, D67 Dziedziczny niedobór czynnika IX)" w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) oraz komparatora (nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) stosowanych w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B (październik 2016 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®	Brak rekomendacji [102]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®)		
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®	Brak rekomendacji [103] Na stronach CADTH odnaleziono jedynie raport z analizy wpływu na budżet i kosztów leczenia przy użyciu produktu leczniczego Alprolix®, którego Autorzy wskazują, że brak jest danych porównujących skuteczność kliniczną analizowanej interwencji względem komparatora (BeneFIX®), a główną zaletą eftrenonakogu alfa jest przedłużony okres półtrwania, co pozwala na rzadsze wstrzykiwania leku [104].	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®)	Brak rekomendacji [103]	
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®	Brak rekomendacji [47]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®)		

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).



Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®	Brak rekomendacji [105]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®)		
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®	Brak rekomendacji [106]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®)		-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®	Pozytywna rekomendacja [107] Komisja Przejrzystości oceniła, że rzeczywista korzyść ze stosowania eftrenonakogu alfa w ramach leczenia i profilaktyki hemofilii B, u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych jest istotna. Dodatkowo Komisja uznała, że stosowanie eftrenonakogu alfa w porównaniu do innych dostępnych FIX (osoczopochodnych i rekombinowanych) wiąże się z uzyskaniem niewielkiej poprawy w zakresie rzeczywistej korzyści. Komisja wydała pozytywną opinię w zakresie umieszczenia eftrenonakogu alfa na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach.	2016
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®)	Brak rekomendacji [108].	-
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®	Brak rekomendacji [109]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®)		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®	Brak rekomendacji [110]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®)		
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	Interwencja wnioskowana	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix®	Brak rekomendacji [111]	-
	Komparator	Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX (nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®)		

Podsumowując, francuska agencja oceny technologii medycznych HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Alprolix® (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX z białkiem fuzyjnym Fc) w analizowanym wskazaniu [107], natomiast pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych: szkocka TLV [111], australijskie PBAC [102], kanadyjskie CADTH [103], brytyjskie NICE [47], niemieckie IQWiG [109], szkockie SMC [105], walijskie AWMSG [106] oraz szwedzkie SBU [110] nie oceniały do tej pory (październik 2016) zasadności finansowania ze środków publicznych rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi IX z białkiem fuzyjnym Fc o przedłużonym okresie półtrwania – eftrenonakog alfa; produkt leczniczy Alprolix® jak również rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX – nonakog alfa; produkt leczniczy BeneFIX®, stosowanych w analizowanym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że agencje NICE, SMC oraz AWMSG nie przeprowadziły oceny eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix®), ponieważ jego finansowanie zależy od wyników procedury przetargowej.

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE

7.1.1. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

W chwili obecnej produkt leczniczy Alprolix[®] (eftrenonakog alfa) nie jest finansowany ze środków publicznych w warunkach polskich.

7.1.2. PROPONOWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix[®] w leczeniu dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi. Oceniana interwencja (eftrenonakog alfa) zarejestrowana jest w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych z hemofilią B (aktualnie zarejestrowane wskazanie [13]; listopad 2016 roku), jednak z uwagi na proponowany sposób refundacji, Podmiot odpowiedzialny zawęził wnioskowane wskazanie do leczenia dzieci.

Proponowany sposób refundacji obejmuje wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącego programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach ww. programu lekowego uwzględniające zmiany proponowane przez Podmiot odpowiedzialny zostało przedstawione w rozdziale 2.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku – dopisek autora) o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”.

Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [117] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

Finansowanie w ramach programu lekowego zapewnia ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek jest stosowany (i finansowany ze środków publicznych). Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę finanse płatnika publicznego.

Za finansowaniem produktu leczniczego Alprolix[®] w ramach programu lekowego przemawia przede wszystkim konieczność zastosowania produktu leczniczego Alprolix[®] w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

Tym samym proponowany sposób refundacji obejmuje wpisanie eftrenonakogu alfa do istniejącego programu lekowego B.15 wraz z wprowadzeniem modyfikacji do programu związanych z refundacją ww. substancji (por. rozdział 2.).

Założono, że produkt leczniczy Alprolix[®] w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku).

Za finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej przemawia fakt, że produkt Alprolix[®] nie ma alternatywy w analizowanym wskazaniu. Nie istnieją technologie lekowe mające taką samą nazwę międzynarodową (lek oryginalny w okresie trwania wyłączności rynkowej) lub inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (art. 15 ust. 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [116]). Przy braku technologii opcjonalnej nie ma możliwości również oceny zasadności wpisania wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej w ramach oceny wpływu drogi podawania na efekt zdrowotny, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [116].

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [116] produkt Alprolix[®] będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

7.2. ASPEKTY KOSZTOWE

7.2.1. KOSZT OCENIANEJ INTERWENCJI

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Alprolix® (eftrenonakog alfa) w ramach programu lekowego (por. rozdział 7.1.2.).

Na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto 1 jednostki medycznej (j.m.) równej [redacted] przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji, określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Na podstawie wstępnych obliczeń przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej ustalono, że cena zbytu netto 1 j.m. zapewniająca efektywność kosztową produktu Alprolix® względem komparatora - produktu BeneFIX®, [redacted] Obliczona na tej podstawie urzędowa cena zbytu wynosi [redacted]

7.2.2. KOSZT KOMPARATORA

Do grona komparatorów zaliczono produkt leczniczy BeneFIX® (nonacog alfa), który finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, w grupie limitowej 1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinata [4]. Produkt BeneFIX® dostępny jest w czterech prezentacjach, których koszt przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszt komparatora – produkt BeneFIX® [4].

	BeneFIX, 250 j.m.	BeneFIX, 500 j.m.	BeneFIX, 1000 j.m.	BeneFIX, 2000 j.m.
Opakowanie	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw			
EAN	5909990057184	5909990057191	5909990057207	5909990057221

Urzędowa cena zbytu	675,00 PLN	1 350,00 PLN	2 700,00 PLN	5 400,00 PLN
Cena hurtowa brutto	708,75 PLN	1417,5 PLN	2 835,00 PLN	5 670,00 PLN
Wysokość limitu finansowania	708,75 PLN	1417,5 PLN	2 835,00 PLN	5 670,00 PLN
Liczba j.m.	250	500	1 000	2 000
Koszt dla płatnika publicznego 1 j.m.	2,84 PLN	2,84 PLN	2,84 PLN	2,84 PLN

Koszt dla płatnika publicznego 1 jednostki medycznej nonacogu alfa wynosi 2,84 PLN bez względu na uwzględnioną prezentację produktu BeneFIX®.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.AOTMT.gov.pl> (październik 2016).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku.
- [5] Obwieszczenie prezesa urzędu rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia urzędowego wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.
- [6] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [7] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [8] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [9] ORPHA, www.orpha.net (październik 2016).
- [10] Narodowy plan dla chorób rzadkich – mapa drogowa 2012.
- [11] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010.
- [12] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009; 65(15): 15–18.
- [13] Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix®.
- [14] Program lekowy B15. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67).
- [14a] Propozycja zmian do programu lekowego B15. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B (ICD-10 D 67,) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix - rfixfc)
- [15] Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zaburzenia hemostazy. W.: Gajewski P. [red]. *Interna Szczeklika* 2014. 1754–1760.
- [16] Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018. Warszawa 2014.
- [17] Windyga J. Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematologica Polonica* 2010; 41(2): 183–199.
- [18] Dmoszyńska A red.: *Wielka Interna. Hematologia. Medical Tribune Polska* 2011: 554-708.
- [19] WHO, World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research.* 1993.
- [20] Iwaniec T, Musiał J. Diagnostyka laboratoryjna choroby von Willebranda i hemofilii. *Alergologia Immunologia* 2007; 4(3–4): 6–63.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Sokołowska B. Repetytorium z fizjologii hemostazy. *Acta Haematologica Polonica.* 2010; 41(2): 245-252.
- [24] <http://www.hemophiliafed.org/bleeding-disorders/hemophilia/causes/> (październik 2016)
- [25] <http://idn.org.pl/hemofilia/he.htm> (październik 2016)

- [26] <http://www.pathologyoutlines.com/topic/coagulationfactorIXdef.html> (październik 2016)
- [27] <http://pl.healthline.com/health/hemofilia-b-choroba-christmasa#Leczenie6> (październik 2016)
- [28] Plug I., Van Der Bom JG, Peters M. i wsp. Mortality and causes death in patients with haemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4: 510-516.
- [29] Żbikowski P, Matysiak M, Łaguna P i wsp. Artropatia hemofilowa – patogeneza, obraz kliniczny i możliwości diagnostyczne. *Journal of Transfusion Medicine*. 2010; 3(1): 19-26.
- [30] Wiedel J, Stabler S, Geraghty S i wsp. Joint replacement surgery in haemophilia. *Treatment of haemophilia monographs*. 2010; 50:1-12.
- [31] Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in haemophilia. *Blood Reviews*. 2004; 18: 101-113.
- [32] Cassis F, Querol F, Forsyth A i wsp. Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. *Haemophilia*. 2012; 18: 101-114.
- [33] Klukowska A. Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem. *Acta Haematologica Polonica*, 2011: 42(3): 415-424.
- [34] Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Warszawa 2011.
- [35] Analiza weryfikacyjna Agencji. Nr: AOTM-OT-4351-27/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku BeneFIX®.
- [36] Narodowy Fundusz Zdrowia. Finansowanie szczególnie wysokich kosztów leczenia pacjentów w 2011 r. Warszawa, kwiecień 2012 r.
- [37] Konkle BA, Josephson NC, Nakaya Fletcher S. Hemophilia B. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/> (październik 2016).
- [38] Kulkowska A. Profilaktyka u chorych na hemofilię. *Acta Haematologica Polonica* 2009; 40(2): 493-500.
- [39] Kulkowska A. One są wśród nas. Dziecko z hemofilią w szkole i przedszkolu. Informacje dla pedagogów i opiekunów. Centrum Metodyczne Pomocy Psychologiczno-Pedagogicznej. Warszawa 2009.
- [40] Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię. Czym jest profilaktyka. Warszawa 2015.
- [41] Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/779434-overview#a5> (październik 2016).
- [42] ePOCRATES <https://online.epocrates.com/u/2923468/Hemophilia/Basics/Epidemiology> (październik 2016).
- [43] Schulman S. Mild hemophilia – Revised edition. *Treatment of Hemophilia* 2012; 41.
- [44] Canadian Hemophilia Society (CHS). A National Assessment of Hemophilia/Inherited Bleeding Disorder Comprehensive Care Program Services And Resources. 2015.
- [45] Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię <http://idn.org.pl/hemofilia/> (październik 2016).
- [46] Kolegium Lekarzy Rodzinnych <http://www.klrwp.pl/> (październik 2016).
- [47] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) <http://www.nice.org.uk/> (październik 2016).
- [48] Royal College of General Practitioners (RCGP) <http://www.rcgp.org.uk/> (październik 2016).
- [49] National Institute for Health and Research (NIHR) <http://www.nihr.ac.uk/> czerwiec 2016).
- [50] UK Haemophilia Society <http://www.haemophilia.org.uk/> (październik 2016).
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] British Committee for Standards in Haematology (BCSH) http://www.bcsghguidelines.com/4_HAEMATOLOGY_GUIDELINES.html (październik 2016).

- [56] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/> (październik 2016).
- [57] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <http://www.guideline.gov/index.aspx> (październik 2016).
- [58] MASAC Recommendations Concerning Products Licensed For The Treatment Of Hemophilia And Other Bleeding Disorders (Revised February 2016).
- [59] Hemophilia Federation of America <http://www.hemophiliafed.org/> (październik 2016).
- [60] Alberta Health Services (AHS) <http://www.albertahealthservices.ca/default.asp> (październik 2016).
- [61] 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/> (październik 2016).
- [62] Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) <http://www.racgp.org.au/> (październik 2016).
- [63] National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search> (październik 2016).
- [64] 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.
- [65] <http://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines> (październik 2016).
- [66] Australian Haemophilia Center Directions' Organisation and the National Blood Authority. Guidelines for the management of haemophilia in Australia. 2016
- [67] Haemophilia Foundation Australia (HFA): Haemophilia.
- [68] Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) <https://kce.fgov.be/> (październik 2016).
- [69] Belgian Hemophilia Society (BHS) <http://www.ahvh.be/nl/> (październik 2016).
- [70] New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/> (październik 2016).
- [71] Haemophilia Foundation of New Zealand (HFNZ): Management of Haemophilia. HFNZ 2005 (update 2006).
- [72] Nordic Hemophilia Council guideline working group. 23 June, 2015.
- [73] National Hemophilia Foundation-McMaster University Guideline on Care Models for Hemophilia Management. Executive summary. Haemophilia, 2016; 22(3).
- [74] WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Haemophilia; Epub 6 JUL 2012. Updated August 2014 <http://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines> (październik 2016).
- [75] Hemophilia Community <http://www.factorfacts.com/> (październik 2016).
- [76] World Health Organization (WHO) <http://www.who.int/publications/guidelines/en/index.html> (październik 2016).
- [77] ECRI Institute <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx> (październik 2016).
- [78] Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN) <http://www.gain-ni.org/> (październik 2016).
- [79] European Haemophilia Consortium (EHC) <http://www.ehc.eu/> (październik 2016).
- [80] European Haemophilia Network (EUHANET): European guidelines for the certification of Haemophilia Centres. 2013.
- [81] 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.
- [82] Public summary of opinion on orphan designation recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor IX attached to the Fc domain of human IgG1 for the treatment of haemophilia B (congenital factor IX deficiency). 2011.
- [83] Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Alprolix (eftrenonakog alfa) for the treatment of haemophilia B.
- [84] Sobi receives orphan drug designation for Alprolix® in Switzerland.
- [85] Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinin P®.
- [86] Charakterystyka Produktu Leczniczego Immunine®.
- [87] Charakterystyka Produktu Leczniczego Mononine®.
- [88] Charakterystyka Produktu Leczniczego Octanine®.
- [89] Charakterystyka Produktu Leczniczego BeneFIX®.
- [90] Ulotka dla pacjenta: informacje dla użytkownika leku Betafact®.
- [91] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nonafact®.

- [92] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rixubis®.
- [93] Withdrawal Assessment Report Ixinity®.
- [94] Charakterystyka Produktu Leczniczego Idelvion®.
- [95] Klukowska A. Koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu w leczeniu hemofilii. *Acta Haematologica Polonica*. 2015; 46(4): 299-303.
- [96] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 317/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057184) stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67) .
- [97] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 318/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057191) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” .
- [98] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 319/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057207) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
- [99] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 320/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909990057221) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” .
- [100] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 321/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku BeneFIX (nonacog alfa) (EAN 5909991016654) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” .
- [101] Rekomendacja nr 237/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), 250 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 500 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 1000 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 2000 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 3000 j.m. w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII, D67 Dziedziczny niedobór czynnika IX)" .
- [102] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) <http://www.health.gov.au/> (październik 2016).
- [103] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <https://www.cadth.ca/> (październik 2016).
- [104] Coagulation Factor IX FC Fusion Protein (Alprolix): Treatment Cost Comparison and Budget Impact Analysis. 2015.
- [105] Scottish Medicines Consortium (SMC) <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (październik 2016).
- [106] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) <http://www.awmsg.org/> (październik 2016).
- [107] HAS. Commission de la Transparence. Avis 5 octobre 2016. Eftrenonacog alfa.
- [108] Haute Autorité de Santé (HAS) <http://www.has-sante.fr/portail/> (październik 2016).
- [109] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) <https://www.iqwig.de/de/startseite.2724.html> (październik 2016).
- [110] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), <http://www.sbu.se/sv/> (październik 2016).
- [111] The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) <http://www.tlv.se/> (październik 2016).
- [112] World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Montreal, Quebec: Hemophilia WFO; 2005 2005.
- [113] Orlova NA, Kovnir SV, Vorobiev II. i wsp. Blood clotting factor VIII: from evolution to therapy. *Acta Naturae*. 2013; 5(2): 19–39.
- [114] Pipe SW. Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):840-850.
- [115] Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię <http://idn.org.pl/hemofilia/h.htm> (październik 2016).
- [116] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
- [117] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr

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).



92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).

[118] Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. <http://www.zzpprzyz.mz.pl/>.

[119] Komunikat DGL z 25-10-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do lipca 2016 r. www.nfz.gov.pl.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia z leczenia w ramach programu lekowego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie [14a].	12
Tabela 2. Charakterystyka objawów hemofilii A i B [17].	17
Tabela 3. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią B w Polsce (dorośli i dzieci) [16].	21
Tabela 4. Liczba pacjentów przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia krwi w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011 [16].	21
Tabela 5. Liczba pacjentów z hemofilią B, którym wydano koncentrat czynnika krzepnięcia IX w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” realizowanego przez Narodowe Centrum Krwi [35].	22
Tabela 6. Liczba pacjentów z hemofilią B, leczonych osoczopochodnym/rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” realizowanego przez Narodowe Centrum Krwi [35].	23
Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem D67 (hemofilia B) według NFZ w latach 2010–2012 (stan na 12.07.2012 rok) [35].	23
Tabela 8. Liczba pacjentów w wieku 0-18 lat z hemofilią B włączonych do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, według danych NFZ (stan na 17.10.2014 rok) [35].	23
Tabela 9. Liczba chorych na hemofilią B między październikiem 2013 roku a lipcem 2014 roku - dane z kanadyjskiego rejestru chorych na hemofilię [44].	24
Tabela 10. Sugerowana docelowa aktywność FIX (osoczopochodnych i rekombinowanych) w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilią B [22].	29
Tabela 11. Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii B [17], [18].	29
Tabela 12. Dawki FIX (osoczopochodnych i rekombinowanych) stosowane w pierwotnej profilaktyce u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B [17].	30
Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia i profilaktyki hemofilii B (październik 2016 rok).	34
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana jako komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B (październik 2016 rok).	49
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B (październik 2016 rok).	50
Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Alprolix®.	55
Tabela 17. Koszt komparatora – produkt BeneFIX® [4].	55
Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Alprolix® (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) [13].	63
Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego: BeneFIX® (nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) [89].	67

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)..



10. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): Alprolix® (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) [13].

Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Alprolix® (eftrenonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc) [13].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (Alprolix®)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX, kod ATC: B02BD04
Mechanizm działania	Czynnik IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 68 000 daltonów. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia oraz przez kompleks czynnika VII/czynnik tkankowego w zewnątrzpochodnym układzie. Aktywowany czynnik IX, w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII, powoduje aktywację czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu. Hemofilia B jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi spowodowanym zmniejszonym poziomem czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika IX w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień. Produkt ALPROLIX (eftrenonakog alfa) jest długo działającym, całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym, składającym się z ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Produkt jest wytwarzany w technologii rekombinacji DNA. Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu.
Wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX). Produkt ALPROLIX można stosować we wszystkich grupach wiekowych.
Dawkowanie	Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika IX, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta. 4 Liczbę podanych jednostek rekombinowanego czynnika IX Fc wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika IX w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności rekombinowanego czynnika IX Fc odpowiada ilości czynnika IX zawartego w jednym ml normalnego ludzkiego osocza. Leczenie na żądanie Obliczenie wymaganej dawki rekombinowanego czynnika IX Fc opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (IU)

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (Alprolix®)
	<p>czynnika IX na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika IX w osoczu o 1% normalnej aktywności (IU/dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru: Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (%) (IU/dl) x {odwrotność obserwowanej wartości odzysku (IU/kg na IU/dl)} Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. Jeśli w celu opanowania krwawienia wymagane jest powtórzenie dawki, należy wziąć pod uwagę wydłużony okres półtrwania produktu ALPROLIX. Nie oczekuje się opóźnienia czasu do osiągnięcia aktywności szczytowej. W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej rodzajów krwawienia, aktywność czynnika IX nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl) w danym okresie.</p> <p style="text-align: center;">Profilaktyka</p> <p>W przypadku profilaktyki długotrwałej przeciwko krwawieniu, zalecane schematy początkowe obejmują: 50 IU/kg mc. co tydzień, dostosowanie dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi, lub 100 IU/kg mc. co 10 dni, dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p> <p style="text-align: center;">Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Doświadczenia dotyczące stosowania u pacjentów w wieku ≥65 lat są ograniczone.</p> <p style="text-align: center;">Dzieci i młodzież</p> <p>U dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 IU/kg co 7 dni. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych. Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>W czasie leczenia należy właściwie oznaczać aktywność czynnika IX w celu określenia dawki do podania pacjentowi oraz częstości powtarzania wstrzykiwań. Odpowiedź poszczególnych pacjentów na leczenie czynnikiem IX może być zróżnicowana, z różnymi okresami półtrwania i różnymi poziomami odzysku. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności czynnika IX w osoczu). W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń aktywności czynnika IX w osoczu. Jest to ważne zwłaszcza w przypadku zmiany laboratorium, w którym wykonuje się test i(lub) odczynnika stosowanego w teście. Dokonywanie pomiarów za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia z wykorzystaniem odczynnika kaolinowego aPTT będzie prawdopodobnie prowadziło do zaniżenia wyniku poziomu aktywności.</p>
Sposób podawania	<p>Podanie dożylnie. W przypadku samodzielnego podawania lub podawania przez opiekuna potrzebne jest odpowiednie szkolenie. Produkt ALPROLIX należy wstrzykiwać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna zapewniać pacjentowi komfort i nie powinna przekraczać 10 ml/min.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX i (lub) domena Fc) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki	Nadwrażliwość

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (Alprolix®)
ostrożności dotyczące stosowania	<p>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.</p> <p>Inhibitory</p> <p>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.</p> <p>Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe</p> <p>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 rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W takich sytuacjach należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia produktem ALPROLIX w stosunku do ryzyka wystąpienia tych powikłań.</p> <p>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</p> <p>U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem IX może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Powikłania związane z cewnikiem żylnym</p> <p>Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. <i>central venous access device</i>, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.</p> <p>Zapis numeru serii</p> <p>Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ALPROLIX zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować powiązanie między pacjentem a daną serią produktu.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.</p> <p>Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych</p> <p>Produkt leczniczy zawiera 0,3 mmol (lub 6,4 mg) sodu na fiolkę. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.</p>
Działania niepożądane	<p>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</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	eftrenonakog alfa - rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (Alprolix®)
	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 nercycowy po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B z inhibitorami czynnika IX oraz reakcją alergiczną w wywiadzie. 8 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 rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Stosowanie produktów czynnika IX o wysokiej czystości rzadko wiązało się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Idec Ltd Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY Wielka Brytania
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1098/001 EU/1/16/1098/002 EU/1/16/1098/003 EU/1/16/1098/004 EU/1/16/1098/005
Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	12.05.2016 rok
Inne zarejestrowane wskazania poza wnioskowanym	-
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Dodatkowe informacje	Lek objęty procedurą dodatkowego monitoringu.

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): BeneFIX® (nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) [89].

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).



Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego: BeneFIX® (nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) [89].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Przeciwwkrwotoczny czynnik krzepnięcia IX, kod ATC: B02BD09.
Mechanizm działania	Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.
Wskazania do stosowania	Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX). BeneFIX może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.
Dawkowanie	<p>Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkowa (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza.</p> <p>Leczenie na żądanie</p> <p>Obliczanie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi, po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała, wynosi u pacjentów ≥ 12 lat średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl).</p> <p>Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną.</p> <p>Profilaktyka</p> <p>BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. <i>previously treated patients</i>, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres - od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni. W pewnych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>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 wynosiła 63,7 ($\pm 19,1$) j.m./kg mc, podawana w odstępach 3-7 dni. U młodszych pacjentów może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek. Podczas rutynowej</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®)
	<p>profilaktyki zużycie czynnika IX u 22 pacjentów kwalifikujących się do oceny wynosiło 4607 (± 1849) j.m./kg mc na rok i 378 (± 152) j.m./kg mc na miesiąc. Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu właściwego dostosowania dawek konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, u pacjentów w podeszłym wieku należy indywidualizować dobór stosowanej dawki.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia, w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicach okresu półtrwania i odzysku. U pacjentów z niedowagą lub nadwagą może być konieczne dostosowanie dawki zależnej od masy ciała. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań parametrów krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu). W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w celu określenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów na wyniki aktywności czynnika IX w osoczu mogą istotnie wpływać zarówno rodzaj odczynnika APTT użytego w teście, jak i przyjęte dla tego testu standardowe wartości referencyjne. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i (lub) odczynników stosowanych w teście.</p>
Sposób podawania	<p>BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w 0,234% roztworze chlorku sodu. BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta. W przypadku podejrzenia wystąpienia jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości, która może być związana z podawaniem produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew.</p> <p>Aglutynacja krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach</p> <p>Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.</p> <p>Wlew ciągły</p> <p>Podawanie produktu leczniczego we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Nadwrażliwość</p> <p>Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX. Opisujący produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. W przypadku wystąpienia</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®)
	<p>objawów nadwrażliwości należy zalecić pacjentowi natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i kontakt z lekarzem. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, uogólnionej pokrzywce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostrym widzeniu i reakcji anafilaktycznej. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.</p> <p style="text-align: center;">Inhibitory</p> <p>Niezbyt często spotyka się występowanie inhibitorów u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono istotne klinicznie niskie miano inhibitora. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych. W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorami czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji - dużej delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitora, i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznąą delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na produkt. Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.</p> <p style="text-align: center;">Zakrzepica</p> <p>Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych, bądź rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do ryzyka związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej.</p> <p style="text-align: center;">Zdarzenia sercowo-naczyniowe</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®)
	<p>U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie substytucyjne czynnikiem IX może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe.</p> <p>Zespół nerczycowy</p> <p>Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.</p> <p>Szczególne populacje pacjentów</p> <p>Nie ma wystarczających danych z badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów (ang. <i>previously untreated patients, PUP</i>), otrzymujących BeneFIX.</p> <p>Rejestr stosowania</p> <p>Zdecydowanie zaleca się, aby po każdym podaniu pacjentowi produktu BeneFIX zapisywać jego nazwę i numer serii, co umożliwi powiązanie pacjenta z daną serią produktu leczniczego. Pacjenci mogą przykleić jedną z odrywanych etykiet znajdujących się na fiolce w celu udokumentowania numeru serii w swoim dzienniku lub w celu zgłoszenia działań niepożądanych.</p>
Działania niepożądane	<p>Obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu podania infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, ospałość, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech), które w pewnych przypadkach mogą przejść w ciężką reakcję anafilaktyczną (w tym wstrząs). W niektórych przypadkach reakcje te przeszły w ciężką reakcję anafilaktyczną i występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX. Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX oraz reakcjami alergicznymi w wywiadzie. Bardzo rzadko obserwowano wytworzenie przeciwciał przeciwko białku pochodzącemu od chomika wraz ze związanymi z ich obecnością reakcjami nadwrażliwości. U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. Istnieje możliwe ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/97/047/004 EU/1/97/047/005 EU/1/97/047/006 EU/1/97/047/007 EU/1/97/047/008
Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na	27 sierpnia 1997 rok (data ostatniego przedłużenia pozwolenia 20 lipiec 2012 rok)

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).



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
dopuszczenie do obrotu	nonakog alfa; rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (BeneFIX®)
Inne zarejestrowane wskazania poza wnioskowanym	-

11. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

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).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	_____
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	09-11-2016

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. 11
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 12–40.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego), str. 14
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego), str.14
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogeneza), str. 14-15
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogeneza), str. 14-15
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-17
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-17
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-17
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich</i>	Nie dotyczy

walidacji?	
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-20
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-20
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 20
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 20
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 18-19
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-20
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 21-24
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 21-24
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 21-24
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 24-25
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (metody leczenia), str. 26-31
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 32-38
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (metody leczenia), str. 26-31
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (metody leczenia), str. 31
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2. (opis problemu zdrowotnego). str. 12-13
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2 (opis problemu zdrowotnego). str. 12
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego). str. 12
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2. (opis problemu zdrowotnego). str. 14
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2. (opis problemu zdrowotnego). str. 14
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdział 2.4. (epidemiologia)
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka produktu leczniczego), str.60
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka produktu leczniczego), str.60

<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka produktu leczniczego), str.60
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 56
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 7 (aspekty refundacyjne i kosztowe), str. 51-54 oraz rozdział 2. (analizowana populacja), str. 12-13
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 (interwencja wnioskowana), str. 40-42
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 56
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestryjnych?</i>	Tak, rozdz. 7.1 (aspekty refundacyjne), str. 51
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 32-38
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 32-38
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6. (analiza rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji), str. 47-50.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 42-45
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 42-45
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 42-45
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 42-45
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejestry? 	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 42-45
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 42-45
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), oraz rozdz. 7. (aspekty refundacyjne i kosztowe)

2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 46
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 46. oraz rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-20
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 46. oraz rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-20
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 46. oraz rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-20
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-20
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 16-20.