

**AESTIMO**

# Analiza Kliniczna

**Idelvion<sup>®</sup> (albutrepenonakog alfa)**

w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B

Wersja 1.0  
Kraków 2020

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2020 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie .....	10
ANALIZA KLINICZNA .....	25
1 Cel opracowania.....	26
2 Metodyka .....	26
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	26
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	26
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	27
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	28
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	29
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	30
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	30
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	30
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	31
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	31
2.5 Analiza statystyczna.....	31
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	33
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	40
5 Albutrepenonakog alfa (rIX-FP) w populacji dzieci .....	43
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	43
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	46
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	46
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	48
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	51
5.4 Ocena parametrów farmakokinetycznych.....	53
5.5 Skuteczność kliniczna.....	55
5.5.1 Epizody krwawień.....	55
5.5.2 Powodzenie leczenia .....	58
5.5.3 Odpowiedź hemostatyczna .....	59
5.5.4 Podanie okołozabiegowe rIX-FP .....	60
5.5.5 Zużycie leku .....	60

5.5.6	Jakość życia .....	62
5.5.6.1	Ocena skuteczności w podgrupie pacjentów poddanych ocenie jakości życia .....	65
5.5.7	Faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> – badanie <i>PROLONG-9FPc</i> .....	66
5.6	Bezpieczeństwo .....	68
5.6.1	Faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> .....	69
6	Albutrepenonakog alfa (rIX-FP) w populacji dzieci (< 12 lat) – jakościowe porównanie z preparatem nonakog alfa (BeneFix), nonakog gamma (Rixubis) i eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX .....	71
6.1	Porównanie zestawianych badań .....	71
6.2	Porównanie parametrów farmakokinetycznych .....	75
6.3	Porównanie skuteczności klinicznej .....	79
6.3.1	Epizody krwawień .....	79
6.3.2	Powodzenie leczenia .....	81
6.3.3	Odpowiedź hemostatyczna .....	81
6.3.4	Podanie okołożabiegowe rIX-FP .....	82
6.3.5	Zużycie leku .....	83
6.3.6	Fazy wydłużone analizowanych badań .....	84
6.4	Porównanie bezpieczeństwa .....	85
7	Albutrepenonakog alfa (rIX-FP) w populacji dzieci i dorosłych – poszerzona ocena .....	87
7.1	Opis metodyki włączonych badań .....	87
7.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	93
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	93
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	95
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....	98
7.4	Ocena parametrów farmakokinetycznych .....	100
7.5	Skuteczność kliniczna .....	102
7.5.1	Epizody krwawień .....	102
7.5.2	Powodzenie leczenia .....	106
7.5.3	Odpowiedź hemostatyczna .....	106
7.5.4	Podanie okołożabiegowe rIX-FP .....	108
7.5.5	Zużycie leku .....	111
7.5.6	Faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – badanie <i>PROLONG-9FPc</i> .....	113
7.6	Bezpieczeństwo .....	117
7.6.1	Faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – badanie <i>PROLONG-9FPc</i> .....	118

8	Dodatkowe badanie oceniające długo działające preparaty (Idelvion i Alprolix) w populacji mieszanej.....	120
8.1	Opis metodyki włączonego badania .....	120
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	121
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	121
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	122
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	122
8.4	Skuteczność kliniczna.....	123
8.4.1	Epizody krwawień.....	123
8.4.2	Jakość życia .....	124
8.5	Bezpieczeństwo .....	124
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	126
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	128
11	Badania w toku .....	130
12	Wyniki .....	132
13	Dyskusja .....	149
14	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	154
15	Wnioski końcowe .....	157
16	Załączniki.....	158
16.1	rFIX (nonakog alfa, BeneFIX) w populacji dzieci.....	158
16.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	158
16.1.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	160
16.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	160
16.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	162
16.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	164
16.1.4	Ocena farmakokinetyki .....	165
16.1.5	Skuteczność kliniczna .....	166
16.1.5.1	Epizody krwawień .....	166
16.1.5.2	Odpowiedź hemostatyczna.....	167
16.1.5.3	Podanie okołożabiegowe .....	168
16.1.5.4	Zużycie leku.....	169
16.1.6	Bezpieczeństwo .....	170
16.2	rFIX (nonakog gamma, Rixubis) w populacji dzieci .....	172

16.2.1	Opis metodyki włączonych badań.....	172
16.2.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	173
16.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	173
16.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	174
16.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	175
16.2.4	Ocena farmakokinetyki.....	176
16.2.5	Skuteczność kliniczna.....	177
16.2.5.1	Epizody krwawień.....	177
16.2.5.2	Powodzenie leczenia.....	178
16.2.5.3	Odpowiedź hemostatyczna.....	178
16.2.5.4	Zużycie leku.....	179
16.2.6	Bezpieczeństwo.....	180
16.3	rFIX (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji dzieci.....	181
16.3.1	Opis metodyki włączonych badań.....	181
16.3.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	184
16.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	184
16.3.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	187
16.3.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	189
16.3.4	Ocena farmakokinetyki.....	191
16.3.5	Skuteczność kliniczna.....	192
16.3.5.1	Epizody krwawień.....	192
16.3.5.2	Powodzenie leczenia.....	196
16.3.5.3	Odpowiedź hemostatyczna.....	197
16.3.5.4	Podanie okołozabiegowe rFIXFc.....	197
16.3.5.5	Zużycie leku.....	197
16.3.6	Bezpieczeństwo.....	199
16.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	204
16.4.1	Skala EQ-5D-5L.....	204
16.4.2	Kwestionariusz HAEMO-QOL.....	204
16.4.3	Kwestionariusz HEMO-SATp.....	205
16.4.4	Skala NICE.....	205
16.4.5	Skala AMSTAR 2.....	206

---

16.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	213
16.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	215
16.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni .....	217
16.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....	222
16.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	223
16.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	225
16.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	226
16.11.1	Badania oceniające produkt Idelvion .....	226
16.11.2	Badania oceniające produkt BeneFIX .....	246
16.11.3	Badania oceniające produkt Rixubis .....	252
16.11.4	Badania oceniające produkt Alprolix .....	255
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	261
	Spis Tabel .....	262
	Spis Wykresów .....	267
	Piśmiennictwo .....	268

## Wykaz skrótów

%CV	procentowy współczynnik zmienności (z ang. <i>Percent Coefficient Of Variation</i> )
ABR	roczna częstość krwawień (z ang. <i>annualised bleeding rates</i> )
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
ALT	transferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transferase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AsBR	roczna częstość spontanicznych krwawień (z ang. <i>annualised spontaneous bleeding rate</i> )
AjBR	roczna częstość krwawień do stawów (z ang. <i>annualised joint bleeding rate</i> )
AST	transferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate transaminase</i> )
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>area under the curve</i> )
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
BU	jednostki Bethesda (wykorzystywane w prezentacji aktywności inhibitorów ocenionej w zestawie Nijmegen-Bethesda)
CHO	komórki jajnika chomika chińskiego (ang. <i>chinese hamster ovary</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CL	klirens (z ang. <i>clearance</i> )
DNAUC	pole pod krzywą dla znormalizowanej dawki leku (z ang. <i>dose-normalized area under the curve</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EHL-FIX	czynnik IX o wydłużonym działaniu (ang. <i>extended half-life factor IX</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FIX	IX czynnik krzepnięcia krwi (ang. <i>factor IX</i> )
GGN	górną granicę normy
HAV	wirus zapalenia wątroby typu a
HBV	wirus zapalenia wątroby typu b
HCV	wirus zapalenia wątroby typu c
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
iFIX	przeciwciała hamujące aktywność FIX (ang. <i>FIX inhibitors</i> )
IQR	rozstęp kwartyłowy
IR	odzysk przyrostowy (z ang. <i>incremental recovery</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i> )
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )



MRT	Średni czas utrzymywania się leku w organizmie (z ang. <i>Mean Residence Time</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
pdFIX	osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX (z ang. <i>Plasma-Derived Factor IX</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PK	farmakokinetyka
PPL	proponowany program lekowy
PS	przegląd systematyczny
PT	pełen tekst
PUP	pacjenci wcześniej nie leczeni (ang. <i>previously untreated patients</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
rFIX	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (z ang. <i>Recombinant Factor IX</i> )
rFIXFc	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX połączony z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (Alprolix)
rIX-FP	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX połączony z albuminą (z ang. <i>recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin</i> ) - Idelvion
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SHL-FIX	czynnik IX o standardowym działaniu (ang. <i>standard half-life factor IX</i> )
TEAEs	zdarzenia niepożądane pojawiające się w okresie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
Vss	objętość dystrybucji w stanie równowagi (z ang. <i>Volume Of Distribution At Steady-State</i> )
WFH	światowe stowarzyszenie na rzecz hemofilii ( <i>World Federation of Hemophilia</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej albutrepenonakogu alfa (Idelvion, rIX-FP), długodziałającego rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX połączonego z rekombinowaną albuminą, stosownego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego. Idelvion otrzymał w 2010 roku status leku sierocznego (decyzja EU/3/09/72).

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny albutrepenonakogu alfa (Idelvion) w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej produktu Idelvion włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** [REDACTED]
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** albutrepenonakog alfa (Idelvion) stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL w zapobieganiu krwawieniom;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** produkty lecznicze BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix stosowane zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** właściwości farmakokinetyczne, epizody krwawień i roczna częstość krwawień (ABR, AsBR), zużycie czynników krzepnięcia, powodzenie leczenia, odpowiedź hemostatyczna w ocenie lekarza, jakość życia, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (w tym reakcje uczuleniowe, immunogenność, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych dotyczących albutrepenonakog alfa; przeglądy systematyczne oceniające preparat Idelvion stosowany w profilaktyce hemofilii B u dzieci; ze względu na ograniczoną liczbę dowodów naukowych dopuszczano badania jednoramienne oceniające wybrane komparatory, celem umożliwienia jakościowego porównania.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych.

## Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 22 publikacje dotyczące badań pierwotnych dla albutrepenonakog alfa (Idelvion) i zdefiniowanych komparatorów – nonakog alfa (BeneFix), nonakog gamma (Rixubis) oraz eftrenonakog alfa (Alprolix), w tym:

- Serię badań prowadzonych w ramach programu PROLONG-9FP, opisanych łącznie w

11 publikacjach (na potrzeby niniejszej analizy nazwano je „PROLONG-9FP” bez lub z dodatkowymi oznaczeniami „0”, „a”, „b” i „c”):

- 1 badanie opisane w 2 publikacjach, przedstawiające ocenę preparatu Idelvion (albutrepenonakog alfa, rIX-FP) w populacji dzieci (< 12 roku życia): *PROLONG-9FP* (opisane w publikacji głównej *Kenet 2016* oraz *von Mackensen 2019*, przedstawiającej ocenę jakości życia);
- 3 badania opisane w 4 publikacjach, oceniające Idelvion w mieszanej populacji dorosłych oraz dzieci (pacjenci ≥ 12 r. ż.), włączone do poszerzonej oceny Idelvionu: *PROLONG-9FPa* (publikacje *Martinowitz 2013, Martinowitz 2015*), *PROLONG-9FPb* (publikacja *Santagostino 2016*) oraz badanie *PROLONG-9FP0* (publikacja *Santagostino 2012*);
- 1 badanie typu „extension study”, uwzględniające pacjentów z badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*, opisane odpowiednio w 2 publikacjach: *Kenet 2020*, prezentującej wyniki w populacji pediatrycznej, oraz *Mancuso 2020*, przedstawiającej wyniki dla populacji mieszanej dzieci oraz dorosłych;
- 1 analizę, uwzględniającą pacjentów z pozostałych prób *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* i *PROLONG-9FPc*, w którym oceniano okołooperacyjne podanie leku, opisaną w 2 publikacjach: *Négrier 2016* oraz *Curtin 2020* (aktualizującej wyniki pierwszej publikacji);
- 1 analizę opublikowaną w formie listu do redakcji, uwzględniającą pacjentów z badań oceniających populację dzieci oraz populację mieszaną dzieci/dorosłych, przedstawiające wyniki oceny

aktywności FIX w trakcie leczenia rIX-FP (Gill 2019);

- 1 badanie oceniające efektywność rIX-FP w populacji dzieci (0-11 lat) oraz mieszanej dzieci i dorosłych, prowadzone w Niemczech: *Oldenburg 2019*;
- 1 badanie oceniające pacjentów przechodzących z wcześniejszej terapii długodziałającymi czynnikami krzepnięcia krwi na Idelvion lub Alprolix – badanie *Rampotas 2020*;
- 5 badań przedstawiających ocenę preparatu rFIX (nonakog alfa, BeneFIX) w populacji dzieci, uwzględnione celem porównania preparatów Idelvion oraz BeneFIX: *Hua 2017, Monahan 2010, Poon 2002, Roth 2001, oraz Shapiro 2005*;
- 1 badanie przedstawiające ocenę preparatu rFIX (nonakog gamma, Rixubis) w populacji dzieci, uwzględnionego celem porównania preparatów Idelvion oraz Rixubis: *Urański 2015*;
- 3 badania opisane w 3 publikacjach, przedstawiające ocenę preparatu rFIX (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji dzieci, uwzględnionego celem porównania preparatów Idelvion oraz Alprolix: badanie *Kids B-LONG* (publikacja *Fischer 2017*), próba *B-YOND* (publikacja *Pasi 2017*; badanie typu „extension study”) oraz badanie *Wang 2018*.

Ponadto zidentyfikowano 2 doniesienia konferencyjne, w których zaprezentowano dodatkowe informacje odnośnie włączonych badań dotyczących rIX-FP: *Escobar 2017* (zużycie leku w badaniach *PROLONG-9FP* oraz *PROLONG-9FPb*) i *Santagostino 2017* (ocena przestrzegania zaleceń dawkowania leku w badaniach *PROLONG-9FP* oraz *PROLONG-9FPb*).

Nie odnaleziono badań z randomizacją zarówno w przypadku Idelvionu, jak również komparatorów, dlatego jedyne możliwe porównanie

polega na jakościowym zestawieniu wyników badań jednoramiennych prowadzonych w populacji dzieci. Odnaleziono tylko 1 badanie w populacji mieszanej, które zestawiało wyniki dotyczące rIX-FP i rFIXFc.

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu: *Davis 2019, Mancuso 2017* oraz *Mannucci 2014*. Opracowanie te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie odnaleziono w nich badania dla preparatu Idelvion, które zostało opublikowane, a nie byłoby uwzględnione w niniejszej analizie. W przeglądach wykazano, że Idelvion stosowany u chorych z populacji pediatrycznej, a także w populacji osób dorosłych, charakteryzował się znacznym wydłużeniem okresu półtrwania (ponad 5-krotnie), a także zmniejszał średnioroczną częstość krwawień. Większość pojawiających się epizodów krwawień ustępowała po podaniu pojedynczej dawki leku. Leczenie było dobrze tolerowane, a w badaniach nie stwierdzono powstawania inhibitorów zmniejszających skuteczność prowadzonej terapii. Dodatkowo w opracowaniu *Davis 2019* przeprowadzono porównanie statystyczne rIX-FP z produktami BeneFIX, Rixubis i Alprolix, które wskazywało na istotne różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami, przy czym dla preparatu Idelvion ABR miało wartość niższą (co najmniej o 1,8) niż w przypadku pozostałych interwencji.

#### rIX-FP w populacji dzieci

W prospektywnej próbie klinicznej *PROLONG-9FP* (*Kenet 2016*) ocenie poddano 27 uprzednio leczonych chłopców z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią B ( $\leq 2$  IU/dl): 12 poniżej 6 r.ż. oraz 15 w wieku 6-11 lat, stosujących albutrepenonakog alfa przez co najmniej 12 miesięcy w zapobieganiu krwawieniom. Z kolei w

retrospektywnym badaniu *Oldenburg 2019* wyróżniono podgrupę 14 pacjentów w wieku < 12 lat leczonych rIX-FP przez co najmniej 8 tygodni, wśród których większość (97%) była wcześniej leczonych, 85,7% otrzymywała rIX-FP jako leczenie profilaktyczne, a 67,2% pacjentów wykazywała hemofilię ciężką, podczas, gdy u 32,8% miała ona charakter umiarkowany lub łagodny. Ponadto w opisie uwzględniono próbę *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Kenet 2020* przedstawiono wyniki fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, obejmującej 14 dzieci w wieku < 12 lat.

### Ocena farmakokinetyki

W zakresie farmakokinetyki, preparat rIX-FP w porównaniu do uprzednio stosowanych preparatów FIX (rFIX [78%] lub pdFIX [22%]) charakteryzował się:

- wyższym o ponad 36% **odzyskiem przyrostowym IR**: 1,010 (% CV: 22,5) vs 0,738 (% CV: 26,8);
- ponad 5-krotnie większą powierzchnią pod krzywą zależności stężenia od czasu **AUC**: 4894 (% CV: 32,0) IU×h/dl vs 888 (% CV: 46,9) IU×h/dl
- około 6-krotnie wolniejszym **klirensem** leku: 1,112 (% CV: 28,2) ml/h/kg vs 6,401 (% CV: 33,5) ml/h/kg
- dłuższym o około 73 godziny **okresem półtrwania**  $t_{1/2}$ : 91,4 (% CV: 17,5) godziny vs 18,6 (% CV: 33,0) godzin
- dłuższym o około 100 godzin średnim czasem pozostawania leku w organizmie, **MRT**: 126,5 (% CV: 17,1) godzin vs 26,3 (% CV: 31,4) godzin;
- niższą o około 13% objętością dystrybucji w stanie równowagi, **V<sub>ss</sub>**: 1,362 (% CV: 21,8) dl/kg vs 1,577 (% CV: 24,7) dl/kg

### Skuteczność kliniczna

**Średnioroczna częstość krwawień ogółem (ABR)** podczas profilaktyki rIX-FP w badaniu *PROLONG-9FP* wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65; 5,13) – odnotowano więc niemal dwukrotne zmniejszenie częstości krwawień, w porównaniu do uprzednio stosowanych FIX: 7,0 (SD: 11,89) zdarzeń/rok. Mediana rocznej częstości krwawień wyniosła jednak 3,12 (IQR: 0,91; 5,91), co było bardzo zbliżonym wynikiem do poprzednio obserwowanej: 3,0 (IQR: 1,0; 6,0).

Z kolei w badaniu *Oldenburg 2019* średnia ABR dla 3 pacjentów stosujących profilaktykę rIX-FP co 7 dni 0,2 (SD: 0,6), a dla 4 pacjentów bez względu na częstość podawania rIX-FP 0,8 (SD: 1,0). W podgrupie tych 4 analizowanych chorych bez względu na częstość podawania rIX-FP podczas wcześniejszego leczenia FIX średnia ABR wynosiła 0,8 (SD: 0,6), a u 3 pacjentów leczonych wcześniej nonakogiem alfa 1,1 (SD: 0,2).

**Średnioroczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR)** w badaniu *PROLONG-9FP* wyniosła 0,56 (95% CI: 0,32; 1,00) i uległa ponad 6-krotnemu zmniejszeniu w stosunku do wartości odnotowanych podczas wcześniejszego leczenia FIX: 3,9 (SD: 9,18); AsBR była wyższa u pacjentów w wieku 6-11 lat, 0,86 (95% CI: 0,49; 1,51), niż u pacjentów poniżej 6 roku życia, 0,09 (95% CI: 0,01; 0,58). Mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 0,91), co wskazywało na podobną liczbę krwawień co w poprzedniej terapii, gdzie mediana wyniosła 0,0 (IQR: 0,0; 2,0).

**Średnioroczna częstość krwawień do stawów** w badaniu *PROLONG-9FP* wynosiła 1,44 (95% CI: 0,89; 2,33), przy czym mediana liczby krwawień wyniosła 0,99 (IQR: 0,00; 2,33).

**Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia**, zdefiniowane jako zatrzymanie epizodu

krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP było w badaniu *PROLONG-9FP* wysokie i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0; 99,0), co było znamienym klinicznie, założonym a priori wynikiem (dolna granica CI > 80%). Wśród dzieci poniżej 6 r. ż. wszystkie epizody krwawienia zostały zatrzymane przy pomocy 1 lub 2 dawek leku, natomiast wśród dzieci starszych prawdopodobieństwo powodzenia leczenia wyniosło 95,1% (86,7%; 98,3%).

**Odpowiedź hemostatyczna** w badaniu *PROLONG-9FP* w przypadku większości epizodów krwawienia była bardzo dobra po podaniu rIX-FP, dotyczyło to 78 (75%) epizodów krwawień – podobny trend obserwowano w podgrupie dzieci poniżej 6 r. ż. (83,7% krwawień) oraz w podgrupie dzieci w wieku 6-11 lat (68,9% krwawień). W większości pozostałych przypadków krwawień obserwowano dobrą odpowiedź (21,2% krwawień w całej badanej grupie)

**Okolozabiegowe podanie rIX-FP:** w badaniu *PROLONG-9FP* 2 (7,4%) pacjentów miało przeprowadzony zabieg celem ekstrakcji zębów, pacjenci otrzymali przed zabiegiem pojedynczą dawkę 40-50 IU/kg rIX-FP, nie wymagali kolejnych dawek w trakcie zabiegu, a po zabiegu wrócili do cotygodniowej profilaktyki rIX-FP (w dawce 50-60 IU/kg) w ciągu tygodnia. U jednego pacjenta, po zabiegu zastosowano dawkę podtrzymującą rIX-FP 32 IU/kg w piątym dniu po ekstrakcji. Po zabiegu nie odnotowano żadnych krwawień lub krwawień, a leczenie było ocenione jako dobre lub bardzo dobre. W przypadku innych 5 drobnych zabiegów nie stosowano dodatkowych dawek leku poza prowadzoną profilaktyką. W publikacji *Négrier 2016* podano także informacje o jednym dziecku, które w ramach fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP* przeszło zabieg wycięcia zmiany barwnikowej – odpowiedź hemostatyczna na

podanie okołozabiegowe rIX-FP oceniona została jako bardzo dobra.

**Zużycie leku:** w badaniu *PROLONG-9FP* średnie tygodniowe zużycie rIX-FP wyniosło 47,2 IU/kg i było 2,27 razy mniejsze niż średnie tygodniowe zużycie wcześniejszych FIX (107,1 IU/kg). Natomiast w próbie *Oldenburger 2019* podano, że dawka rIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91; n = 12) i była o około połowę mniejsza niż dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg (zakres: 57-136, n = 5) i 83,5 IU/kg (n = 1). 16 pacjentów z badania *PROLONG-9FP* otrzymało w ramach profilaktyki dawkę 35-50 IU/kg co tydzień, przy średniej dawce 43,8 IU/kg i średniej aktywności FIX w stanie równowagi wynoszącej 12,80%. Dla wszystkich dawek odnotowano, że 97,9% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie > 5%.

**Jakość życia:** u dzieci w wieku 4-7 lat ocenianych w ramach badania *PROLONG-9FP* po zastosowaniu rIX-FP odnotowano średnią wielkość efektu dla domen kwestionariusza oceniających „zdrowie fizyczne”, gdzie stwierdzono poprawę (d = -0,547) oraz „leczenie”, gdzie odnotowano pogorszenie (d = 0,533) (ocena z użyciem kwestionariusza HAEMO-QOL). U dzieci w wieku 8-12 lat średnią i znaczną wielkość efektu stwierdzono dla większości domen - największą poprawę zaobserwowano dla domeny „radzenie sobie z przeciwnościami” (d = -0,649), „rodzina” (d = -0,634) i „zdrowie fizyczne” (d = -0,623). Po zastosowaniu profilaktyki rIX-FP stwierdzono wzrost satysfakcji z prowadzonego leczenia wśród opiekunów dzieci. Największą poprawę zaobserwowano odnośnie domeny oceniającej „obciążenie”, mniejszą w przypadku oceny ogólnej satysfakcji z leczenia, natomiast w obrębie kontaktu ze specjalistą stwierdzono pogorszenie.

## Bezpieczeństwo

Łącznie odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono łącznie 48 reakcji w miejscu podania u 5 (18,5%) pacjentów i wszystkie miały łagodny charakter. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rIX-FP. W badaniu nie odnotowano przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z innych przyczyn. W badaniu nie odnotowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 4 (14,8%) pacjentów (łącznie 6 zdarzeń), wszystkie związane z przypadkowymi urazami i uznane za niezwiązane z leczeniem.

## Faza wydłużona próby *PROLONG-9FP* (badanie *PROLONG-9FPc*, publikacja *Kenet 2020*)

Faza wydłużona badania *PROLONG-9FP* potwierdziła skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania rIX-FP u dzieci, zarówno w schemacie co 7 dni, jak i co 10 lub 14 dni. Najmniejszą częstość spontanicznych krwawień w fazie wydłużonej odnotowano wśród pacjentów, którzy otrzymywali rIX-FP co 7 dni, a większa występowała wśród chorych otrzymujących profilaktykę co 10 lub 14 dni, odpowiednio średnia AsBR wyniosła 0,6 (SD: 1,3), 1,6 (SD: 2,5) i 1,7 (SD: 2,0). Podobnie było dla ogólnej częstości epizodów krwawień – ABR wynosiła średnio 3,3 (SD: 3,6) dla podania rIX-FP co 7 dni i 4,0 (SD: 3,6) dla podania co 10 dni, a 4,7 (SD: 3,1) dla podania co 14 dni. W przypadku krwotoków do stawów wartości te były zbliżone między różnymi częstościami podań rIX-FP. W większości (96%) przypadków krwawień wymagane

leczenie zakończyło się sukcesem po podaniu jednej lub dwóch dawek rIX-FP.

W przypadku oceny bezpieczeństwa u podobnego odsetka chorych stwierdzono jakiekolwiek TEAEs, u większego wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Podobne były najczęściej obserwowane TEAEs. Podobnie jak w fazie podstawowej nie odnotowano reakcji anafilaktycznych ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ani też nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, a także przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego.

## rIX-FP w populacji dzieci – jakościowe porównanie z preparatami rFIX (BeneFIX, Rixubis i Alprolix)

Porównanie preparatu Idelvion z preparatami BeneFIX oraz Rixubis przeprowadzono wykorzystując dane z prób *PROLONG-9FP* i *Oldenburg 2019* dla rIX-FP, informacje z 5 badań (*Hua 2017*, *Monahan 2010*, *Poon 2002*, *Roth 2001* oraz *Shapiro 2005*) oceniających preparat BeneFIX, dane z badania *Urański 2015*, oceniającego preparat Rixubis oraz informacje o rFIXc z próby *Kids B-LONG*. Ponadto zestawiono także wyniki faz wydłużonych do prób *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*, opisane odpowiednio w badaniach *PROLONG-9FPc* i *B-YOND* (wyróżniono w nich podgrupę dzieci w wieku < 12 lat). Wszystkie badania oceniały leki w populacji dzieci (*PROLONG-9FP*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Urański 2015* i *Kids B-LONG*) lub prezentowały wyniki w podgrupie dzieci (*Oldenburg 2019*, *Hua 2017*, *Poon 2002*, *Roth 2001* oraz *PROLONG-9FPc* i *B-YOND*). Opisywane badania oceniały stosunkowo duże grupy chorych, biorąc pod uwagę rzadkość występowania hemofilii typu B – w większości uwzględniono w nich od 14-63 chorych. Wyjątek stanowiła próba *Hua 2017*, gdzie podgrupa dzieci, w której

przedstawiono ocenę farmakokinetyki liczyła tylko 4 pacjentów, co może ograniczać wiarygodność oceny w tej próbie.

W próbie *PROLONG-9FP*, badaniu *Urański 2015* i próbie *Kids B-LONG* uwzględniono chorych poniżej 12 roku życia, a średni wiek wyniósł odpowiednio około 6 oraz 7 lat, a dla ostatniego badania mediana 5,0 lat. Z kolei w próbie *Shapiro 2005* uwzględniono chorych poniżej 15 roku życia, ale mediana wieku wyniosła 0,75 roku, natomiast w próbie *Monahan 2010* uwzględniono chorych poniżej 6 roku życia, zaś mediana wieku wyniosła 2 lata. W pozostałych próbach, gdzie oceniano jedynie farmakokinetykę leku, wyróżniono podgrupy  $\leq 15$  roku życia (*Roth 2001*, *Poon 2002*) lub podgrupę poniżej 12 roku życia (*Hua 2017*) o średniej wieku 8,8 (SD: 1,3) lat. Średni wiek chorych w badaniu *Oldenburg 2019* był tylko trochę niższy niż w próbie *PROLONG-9FP* (4,6 lat).

Podobnie jak w próbie *PROLONG-9FP*, większość analizowanych badań uwzględniała chorych, którzy uprzednio otrzymywali już produkty FIX (w większości pdFIX). Jedynie w próbie *Shapiro 2005* ocenę ukierunkowano na pacjentów wcześniej nie leczonych, natomiast w próbie *Poon 2002* i *Oldenburg 2019* uwzględniono populację mieszaną – leczonych oraz nieleczonych (nie jest znany udział poszczególnych grup chorych w pierwszej próbie, natomiast w drugiej w podgrupie dzieci wcześniejszego leczenia nie otrzymało 28,6% pacjentów). W badaniu *Monahan 2010* tylko jeden chory (4%) nie otrzymywał wcześniej leczenia.

Preparat rIX-FP podawano w schemacie cotygodniowym, w dawce 35-50 IU/kg (średnio 47 IU/kg tygodniowo) w badaniu *PROLONG-9FP*, a w badaniu *Oldenburg 2019* średnia tygodniowa dawka wynosiła 45 IU/kg (większość pacjentów otrzymywała lek co tydzień). W próbie *Monahan 2010* 9 (40,9%) pacjentów

otrzymywało lek w dawce 42-105 IU/kg raz w tygodniu, natomiast 12 (54,5%) otrzymywało lek 2 razy w tygodniu, w dawce 33-87 IU/kg. Jeden pacjent (4,5%) otrzymywał lek 1-2 razy na tydzień, w dawce 100 IU/kg. Obliczona na podstawie tych danych średnia dawka leku wyniosła 101,3 IU/kg tygodniowo. Z kolei w badaniu *Shapiro 2005* 24 (75%) pacjentów otrzymywało lek 2 lub więcej razy na tydzień, w dawce średniej 72,5 (SD: 37,1), natomiast 8 (25%) – raz w tygodniu w średniej dawce 75,9 (SD: 17,9) IU/kg. Ogółem, pacjenci otrzymywali średnio 127,7 IU/kg rFIX tygodniowo. W próbie *Urański 2015* preparat rFIX podawano dwa razy w tygodniu, a średnia tygodniowa dawka wyniosła około 113,9 IU/kg. W badaniu *Kids B-LONG* rFIXFc podawano początkowo w dawce 50-60 IU/kg raz w tygodniu, a następnie kolejne dawki mogły być modyfikowane w zależności od profilu pacjenta – mediana przeciętnej tygodniowej dawki profilaktycznej wyniosła 58,6 IU/kg.

### Ocena farmakokinetyki

W zakresie farmakokinetyki potwierdzono obserwacje z badania *Kenet 2016*, preparat rIX-FP w porównaniu do preparatu rFIX charakteryzował się:

- wyższym o około 30-74% **odzyskiem przyrostowym IR**: 1,01 (%CV: 22,5) (IU/dl)/(IU/kg) vs 0,58-0,78 (IU/dl)/(IU/kg);
- ponad 6-krotnie większą powierzchnią pod krzywą zależności stężenia od czasu **AUC**: 4894 (%CV: 32,0) vs 574-808,4 IU×h/dl;
- około 5-13 krotnie wolniejszym **klirensem** leku: 1,112 (% CV: 28,2) vs 6-13 ml/h/kg;
- dłuższym 3-9 razy **okresem półtrwania**  $t_{1/2}$ : 91,4 (% CV: 17,5) vs 10-30 godzin;
- dłuższym 3,5-4,5 razy średnim czasem pozostawania leku w organizmie, **MRT**: 126,5 (% CV: 17,1) vs 28-36 godzin;



- prawie dwukrotnie niższą objętością dystrybucji w stanie równowagi,  $V_{ss}$ : 1,362 (% CV: 21,8) vs 2,28-2,70 dl/kg.
- Z kolei w porównaniu do rFIXc (wyniki w podgrupie dzieci młodszych i starszych) preparat rIX-FP charakteryzował się:
- wyższym o około 44-68% **odzyskiem przyrostowym IR**: 1,01 (%CV: 22,5) (IU/dl)/(IU/kg) vs 0,6-0,7 (IU/dl)/(IU/kg);
- około 3-4 razy wolniejszym **klirensem** leku: 1,112 (% CV: 28,2) vs 3,6-4,4 ml/h/kg;
- dłuższym 0,7-0,8 razy **okresem półtrwania**  $t_{1/2}$ : 91,4 (% CV: 17,5) godziny vs 68,4-72,2 godziny;
- dłuższym 0,7 razy średnim czasem pozostawania leku w organizmie, **MRT**: 126,5 (% CV: 17,1) godzin vs 84,0-85,7 godziny;
- ponad 2-krotnie i 3-krotnie niższą objętością dystrybucji w stanie równowagi,  $V_{ss}$ : 1,362 (% CV: 21,8) dl/kg vs 3,0-3,73 dl/kg.

### Skuteczność kliniczna

Odnotowane średnioroczne częstości krwawień podczas profilaktyki rIX-FP w badaniu *PROLONG-9FP* były bardzo zbliżone do tych odnotowanych podczas profilaktyki rFIX: ogółem **częstość krwawień (ABR)** wyniosła 3,69 vs 3,7, z **częstością krwawień spontanicznych (AsBR)** 0,56 vs 0,58 oraz **krwotoków do stawów** 1,44 vs 1,00, dla porównania rIX-FP vs rFIX. Jeszcze mniejszą średnią wartość ABR odnotowano podczas terapii rIX-FP w badaniu *Oldenburg 2019* (0,2 [SD: 0,6]), ale może to wynikać z faktu, że w ocenie uwzględniono tylko 3 chorych.

W próbach *Urański 2015* i *Kids B-LONG* przedstawiono jedynie mediany średniorocznej liczby krwawień, wraz z rozstępem międzykwartylnym (IQR). Dla AsBR oraz ABR do stawów, mediany te wyniosły 0 (IQR odpowiednio 0,0; 0,0 oraz 0,0; 1,6 w pierwszej próbie i 0,0; 1,2 oraz

0,0 (0,0; 1,1) w drugim badaniu), co było niższymi wartościami niż te obserwowane w badaniu *PROLONG-9FP*, wynoszącymi odpowiednio 0,00 (IQR: 0,00; 0,91) oraz 0,99 (IQR: 0,00; 2,33). Mediana liczby krwawień ogółem wyniosła odpowiednio 2 (IQR: 0,0; 4,2) i 2,0 (0,0; 3,1), była więc również trochę niższa niż ta odnotowana w próbie *PROLONG-9FP*: 3,12 (IQR: 0,91; 5,91).

**Powodzenie leczenia** (zatrzymanie krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 podań leku) dla rIX-FP i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0%; 99,0%) i było liczbowo większe, niż to obserwowane dla produktów rFIX: około 89% oraz rFIXc: 92%.

Podczas leczenia rIX-FP, rFIX (BeneFIX) i rFIXc większość epizodów krwawień wykazywała bardzo dobrą lub dobrą **odpowiedź hemostatyczną** (odpowiednio 96% vs 89% vs 89%). Umiarkowaną odpowiedź stwierdzono tylko w przypadku jednego (1,0%) epizodu leczonego rIX-FP, podczas gdy w drugim badaniu 5 (11%) epizodów miało tak sklasyfikowaną odpowiedź. Żaden z epizodów krwawień leczonych rIX-FP oraz rFIX nie charakteryzował się odpowiedzią sklasyfikowaną jako słaba lub brak odpowiedzi. W próbie *Urański 2015* (Rixubis) połowa odpowiedzi była sklasyfikowana jako bardzo dobra, i blisko połowa jako odpowiedź dobra – należy jednak mieć na uwadze, że część odpowiedzi sklasyfikowanych jako dobra, w pozostałych badaniach została sklasyfikowana jako bardzo dobra, stąd obserwowane różnice.

Odpowiedź hemostatyczna **podania okołoząbiegowego** zarówno w badaniach z użyciem rIX-FP, jak i rFIX oraz rFIXc była została oceniona jako dobra lub bardzo dobra.

**Średnia dawka rIX-FP** w przeliczeniu na tydzień była ponad dwukrotnie niższa, niż analogiczna dawka preparatu rFIX (BeneFIX lub Rixubis): 47 IU/kg w badaniu *PROLONG-9FP* i 45,0 IU/kg

w próbie *Oldenburg 2019* vs 113,9-127,7 IU/kg. Z kolei mediana zużycia tygodniowego rIX-FP oraz rFIXFc była nieco niższa w przypadku pierwszego leku i wynosiła odpowiednio 47,2 i 58,6 IU/kg (odpowiednio badania *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*).

**W fazach wydłużonych** podczas długookresowego stosowania preparatów rIX-FP i rFIXFc (odpowiednio badania *PROLONG-9FPc* i *B-YOND*) mediany AsBR były porównywalne (0,00). Podobne były także mediany ABR ogółem podczas leczenia rIX-FP oraz stosowania rFIXFc u dzieci w wieku 6-11 lat (odpowiednio 2,0 vs 2,65), ale w odniesieniu do dzieci w wieku < 6 lat leczonych długoterminowo rFIXFc już nie (mediana dla nich wyniosła 0,00). Z kolei mediana ABR krwotoków do stawu wynosiła 0,00 dla obu grup wiekowych dzieci badania *B-YOND*, a w próbie *PROLONG-9FPc* była większa i wynosiła 0,6. Liczba epizodów krwawień, które wymagały leczenia była większa dla rIX-FP, 301 vs 60. Porównywalne między lekami było prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, które wyniosło w próbie *PROLONG-9FPc* 96%, a w badaniu *B-YOND* 95%. Odpowiedź hemostatyczna podczas pojedynczych zabiegów i zastosowaniu okołoperacyjnego podania leków oceniono została jako bardzo dobra.

## Bezpieczeństwo

Po stronie preparatu BeneFIX wyniki bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w badaniach *Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005*, natomiast po stronie preparatu Alprolix – w badaniu *Kids B-LONG* i jego kontynuacji, *B-YOND*. W przypadku preparatu Rixubis, informacje odnaleziono w jednym odnalezionym badaniu dla tego produktu – *Urański 2015*.

W próbie *PROLONG-9FP* łącznie odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%)

pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W fazie wydłużonej badania (*Kenet 2020*) odnotowano nieco więcej zdarzeń: 215 u 23 (95,8%) chorych. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rIX-FP. W badaniu *Kids B-LONG* zdarzenia niepożądane odnotowano u 26 (87%) chorych, przy czym większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Tylko 1 (3,3%) chory doświadczył zdarzenia niepożądanego w postaci spadku apetytu, który uznano za związany z leczeniem. W fazie wydłużonej tego badania (próba *B-YOND*) pacjenci kontynuowali leczenie preparatem Alprolix i zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 17/23 (73,9%) chorych. Podobnie jak w badaniu *Kids B-LONG*, większość zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego. W badaniu *B-YOND* żadne ze zdarzeń obserwowanych w populacji pediatrycznej nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Podobnie w próbie *Urański 2015*, zaznaczono że nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, choć nie podano ogólnej liczby pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Podobnie jak w przypadku preparatu Idelvion, u żadnego pacjenta z badań *Urański 2015*, *Kids B-LONG* oraz *B-YOND* nie stwierdzono przypadku wytworzenia inhibitorów rFIXFc, reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowych czy zgonów. Dodatkowo, w badaniach oceniających Alprolix zaznaczono, że, podobnie jak w przypadku preparatu Idelvion, żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dla porównania, w próbie *Monahan 2010* podano tylko że u 2/25 (8%) chorych odnotowano zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem. W próbie *Shapiro 2005* również podano informacje o zdarzeniach niepożądanych związanych (lub o nieznanym związku) ze

stosowanym leczeniem – ogółem, odnotowano 22 takie zdarzenia u 11/63 (17%) chorych.

W badaniu *PROLONG-9FP* odnotowano 6 zdarzeń uznanych za ciężkie (ang. *serious*), u 4 (14,8%) chorych, ale zdarzenia te nie były związane ze stosowanym leczeniem (wszystkie wynikały z przypadkowych urazów); w fazie dodatkowej do badania łącznie odnotowano 14 zdarzeń u 7 (29,1%) chorych. W próbie *Urański 2015* odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 (13,0%) pacjentów, które nie były związane z leczeniem. Dla porównania, w próbie *Shapiro 2005* odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 (5%) osób, i wszystkie uznano za związane z leczeniem. W przypadku preparatu Alprolix, odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi był zbliżony do tego w badaniu *PROLONG-9FP*: w badaniu *Kids B-LONG* odnotowano 11 SAEs u 4 (13,3%) pacjentów (żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem), natomiast w badaniu *B-YOND* ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano jedynie u 2 (8,7%) chorych. W próbie *Monahan 2010* nie przedstawiono danych odnośnie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, lub ich braku. W próbach *PROLONG-9FP* oraz *Urański 2015* żaden chory nie wytworzył przeciwciał hamujących aktywność FIX, podczas gdy w badaniu *Shapiro 2005* przeciwciała wytworzyło 2 (3,2%) chorych, a w próbie *Monahan 2010* jeden (4%) chory.

W próbie *PROLONG-9FP* raportowano zdarzenia w miejscu iniekcji u 5 (18,5%) pacjentów – wszystkie te przypadki były bardzo łagodne, odnotowane podczas domowej administracji rIX-FP. W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji o reakcjach w miejscu iniekcji, z wyjątkiem badania *B-YOND* gdzie zaznaczono, że w grupie pediatrycznej nie odnotowano żadnego przypadku ciężkich (*serious*) zdarzeń w miejscu iniekcji.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa preparatu Idelvion jest bardzo zbliżony do profilu pozostałych rFIX, w szczególności preparatów Rixubis oraz Alprolix. W przypadku preparatu BeneFIX, obserwowano nieco częściej AEs związane z leczeniem, a także przypadki wytworzenia inhibitorów, czego nie obserwowano w badaniach dla Idelvionu, Rixubisu oraz Alprolixu. Z kolei po stronie preparatu Idelvion obserwowano reakcje w miejscu iniekcji (nie przedstawione w pozostałych badaniach).

#### rIX-FP w populacji mieszanej – poszerzona ocena

Poszerzoną ocenę preparatu Idelvion, opartą na badaniach oceniających populację mieszaną (dzieci oraz dorosłych), wykonano na podstawie danych z pięciu badań klinicznych – *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FPb*, *PROLONG-9FPc* (faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb*) oraz *Oldenburg 2019*. Ogółem, w badaniach tych uwzględniono odpowiednio 17, 63, 25, 59 oraz 67 (liczebność podgrupy w wieku  $\geq 12$  lat) pacjentów. Średnia wieku ocenianych pacjentów w badaniu *PROLONG-9FPa* wyniosła 26,1 (zakres: 13-46) lat, podczas gdy w próbie *PROLONG-9FP0* średnia wieku wyniosła 35,0 (zakres: 15-58) lat, w próbie *PROLONG-9FPb* 33,0 (SD: 13,9) lat, natomiast w jej fazie wydłużonej *PROLONG-9FPc* 36,1 lat. Była ona zbliżona także w próbie *Oldenburg 2019*, gdzie w podgrupie chorych w wieku  $\geq 12$  lat wyniosła 31,44. Największy procentowy udział populacji stanowiącej przedmiot niniejszej oceny – chorych  $< 18$  r.ż. – odnotowano w badaniu *PROLONG-9FPa* (3 pacjentów, 17,6%), mniejszy był w badaniu *PROLONG-9FPb* (7 pacjentów, 11,1%) i jego fazie wydłużonej (5 pacjentów, 8,5%). W próbie *PROLONG-9FP0* obecny był tylko 1 (4%) chorych poniżej 18 roku życia.

W opisie skuteczności uwzględnionych badań uwzględniono jedynie grupy otrzymujące leczenie profilaktyczne – w przypadku próby *PROLONG-9FPb* były to dwie grupy: grupa 1, otrzymująca rutynową profilaktykę przez cały okres badania (z możliwością zmiany częstości podania leku po 26. tyg.), oraz grupa 2, otrzymująca do 26. tygodnia lek w schemacie podań doraźnych, a następnie cotygodniową profilaktykę. Wyniki fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FPb* (*PROLONG-9FPc*) przedstawiono osobno.

### Ocena farmakokinetyki

Ocenę farmakokinetyki przeprowadzono w badaniach *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

Wskaźnik odzysku IR oraz okres półtrwania odnotowane w badaniach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* były zbliżone do tych obserwowanych w badaniu *PROLONG-9FP*, i wyniosły odpowiednio 1,52 i 1,27 (IU/dl)/(IU/kg) oraz 94,8 vs 101,7 godzin.

W badaniu *PROLONG-9FP0* przeprowadzono ocenę istotności statystyczne różnic w wartości parametrów farmakokinetycznych pomiędzy rIX-FP a wcześniej stosowanymi rFIX – podanie rIX-FP 50 IU/kg w tym porównaniu (wobec rFIX 50 IU/kg) charakteryzowało się (stosunek wartości dla porównania rIX-FP vs rFIX):

- wyższym o 44% **odzyskiem przyrostowym IR**: 1,44 (95% CI: 1,25; 1,65),  $p = 0,002$ ;
- ponad 7-krotnie większą powierzchnią pod krzywą zależności stężenia od czasu **AUC**: 7,40 (95% CI: 6,27; 8,74),  $p < 0,001$ ;
- około 86% wolniejszym **klirensem** leku: 0,14 (95% CI: 0,12; 0,16),  $p < 0,001$ ;
- ponad 5-krotnie dłuższym **okresem półtrwania**  $t_{1/2}$ : 5,26 (95% CI: 4,20; 6,59),  $p < 0,0001$ ;

### Skuteczność kliniczna

W próbie *PROLONG-9FPa* średnia roczna liczba spontanicznych krwawień (**AsBR**) wyniosła 1,26, z kolei w badaniu *PROLONG-9FPb* podano medianę i w grupie 1 wyniosła ona 0,00 (IQR: 0,00; 0,00) dla podania co 7 i 10 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 1,00) dla podania co 14 dni oraz 0,00 (IQR: 0,00; 0,96) w grupie 2. Z kolei wartości te dla **ABR** wyniosły 4,35 w pierwszym z badań, oraz 0,00 (IQR: 0,00; 1,87), 0,00 (IQR: 0,00; 1,78), 1,08 (IQR: 0,00; 2,70) i 1,58 (IQR: 0,00; 4,06) w grupie 1 (odpowiednio podania co 7, 10 i 14 dni) i grupie 2 drugiego badania. Mediany dla **ABR krwotoków do stawu** w grupie 1 badania *PROLONG-9FPb* wyniosły 0,00 (IQR: 0,00; 1,53) dla podania co 7 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 0,88) dla podania co 10 dni i 0,00 (IQR: 0,00; 1,04) dla podania co 14 dni. Natomiast w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat badania *Oldenburg 2019* odnotowano redukcję średniej ABR do 0,3 (SD: 0,7), wobec wcześniejszej wartości 3,5 (SD: 3,2) podczas terapii nonakogiem alfa.

W badaniu *PROLOGN-9FPb* zaznaczono, że w obrębie grupy 2 podczas profilaktyki rIX-FP odnotowano 100% zmniejszenie AsBR (z mediany 17,0 do mediany 0), oraz 90% zmniejszenie ABR (z mediany 23,5 do mediany 1,58), w porównaniu do wcześniej stosowanych FIX. Średnia częstość krwawień spontanicznych w próbie *PROLONG-9FPa* uległa zmniejszeniu z 9,2 do 1,26 epizodów w roku (86% zmniejszenie), natomiast ogólna częstość krwawień ABR z 14,0 do 4,35 (69% zmniejszenie).

W badaniu *PROLONG-9FPa* oraz w grupie 1 badania *PROLONG-9FPb* większość epizodów do uzyskania hemostazy wymagała pojedynczego podania leku (95,3% oraz 92,1%), a wszystkie ustępowały po podaniu maksymalnie dwóch iniekcji (**definicja powodzenia leczenia**). W drugiej grupie badania *PROLONG-9FPb* większość

epizodów również ustępowała po podaniu 1 iniekcji rIX-FP (91,9%), w przypadku 1 (2,7%) epizodu konieczne było podanie 2 iniekcji, natomiast 2 (5,4%) epizody ustąpiły dopiero po podaniu co najmniej 3 iniekcji. **Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia**, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 iniekcji, wyniosło więc w tej grupie 94,6% (95% CI: 76,9%; 98,9%).

W próbach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* większość epizodów krwawienia wykazywała **bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź** hemostatyczną (96,5% vs 92,1%) na podanie leku, natomiast odpowiedź umiarkowaną w obu próbach stwierdzono jedynie w przypadku 3 epizodów w każdym z badań.

**Okołozabiegowe podanie rIX-FP:** informacje na ten temat przedstawiono w populacji mieszanej, która uwzględniała zarówno dzieci, jak i dorosłych, a więc populację mieszaną z prób *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc* (do analizy chorzy mogli zostać włączeni również bezpośrednio, poza tymi badaniami). W przypadku drobniejszych zabiegów odpowiedź hemostatyczną oceniono jako bardzo dobrą dla 6, dobrą dla 1 i umiarkowaną dla 1 zabiegu. W przypadku poważnych operacji większość oceniono jako bardzo dobrą (n = 16), a dla pozostałych jako dobrą lub umiarkowaną (odpowiednio n = 5 i n = 1). Wszystkie drobne zabiegi były przeprowadzane z oczekiwaną lub nawet mniejszą utratą krwi. U żadnego pacjenta, który otrzymał rIX-FP w podaniu okołozabiegowym nie stwierdzono inhibitorów FIX ani też przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego. Nie odnotowano też zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

W badaniu *PROLONG-9FPb* mediana **zużytej dawki leku** wyniosła 40 IU/kg rIX-FP w ciągu pierwszych 26 tyg. leczenia profilaktycznego w

grupie 1, oraz 40,3 IU/kg (IQR: 37,6; 50,6) w czasie leczenia profilaktycznego (po 26. tygodniu) w grupie 2. Średnia najniższej aktywność FIX po podaniu rIX-FP (przed podaniem kolejnej dawki leku, wartość „trough”) – mierzona w 7 dniu w przypadku profilaktyki cotygodniowej (dawka 40 IU/kg) oraz w 14 dniu w profilaktyce prowadzonej co 2 tygodnie (75 IU/kg) – wyniosła odpowiednio dla tych dwóch grup profilaktyki 20 IU/dl (IQR: 17-26 IU/dl, zakres 2,5-36,2 IU/dl) oraz 12,4 IU/dl (IQR: 10-14 IU/dl, zakres 3,1-25,4 IU/dl). W próbie *PROLONG-9FPa* podano, że w czasie rutynowej profilaktyki zużycie leku wyniosło średnio 55 IU/kg, co stanowiło 63% dawki zużywanej podczas wcześniejszego leczenia FIX. Z kolei w próbie *Oldenburg 2019* podano, że w grupie chorych w wieku  $\geq 12$  lat średnia tygodniowa dawka rIX-FP wyniosła 42,4 IU/kg względem 84,3 IU/kg dla nonakogu alfa (n = 37) i 43,0 IU/kg względem 81,2 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX (n = 53). W badaniu *PROLONG-9FPb* dla 33 dorosłych i młodzieży, którzy otrzymywali rIX-FP jako profilaktykę co 7 dni średnia aktywność w stanie równowagi wyniosła 20,9% przy średniej dawce 41,3 IU/kg. Uwzględniając wszystkie dawki średnia aktywność w stanie równowagi wyniosła 22,26% i 12,48% odpowiednio dla podania rIX-FP co 7 i 14 dni. Dla wszystkich dawek, jak i odstępów między podaniami, odnotowano, że 96,2% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie  $> 5\%$ .

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *San-tagostino 2017* przedstawiono informacje **o przestrzeganiu przepisane go schematu leczenia (treatment adherence)**, wśród pacjentów biorących udział w próbie *PROLONG-9FPb*. Ogółem, pacjenci przestrzegali przepisane go leczenia w 94,9% przypadków. Średni odsetek pacjentów przestrzegających zalecanego schematu leczenia wyniósł 94,7% podczas profilaktyki 7-dniowej, 90,7% podczas profilaktyki 10-

dniowej oraz 97,2% w przypadku profilaktyki 14-dniowej. Ogółem, 85,7% pacjentów przestrzegało ustalonego dawkowania (odchylenia od przepisanej dawki 10% w  $\geq 80\%$  przypadków).

### Bezpieczeństwo

Preparat rIX-FP był dobrze tolerowany przez pacjentów – większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Ponadto, w żadnej z prób nie stwierdzono reakcji nadwrażliwości, ani przypadku wytworzenia przeciwciał hamujących aktywność FIX, czy też zdarzeń zatorowo-zakrzepowych.

W badaniu *PROLONG-9FPa* 14 (82,4%) chorych zgłosiło 46 zdarzeń niepożądanych i zdarzenia te miały łagodne do umiarkowanego nasilenie. Podobnie, w próbie *PROLONG-9FP0*, spośród 25 chorych poddanych ekspozycji na rIX-FP, 13 (52%) zgłaszało zdarzenia niepożądane po podaniu rIX-FP. Wszystkie te zdarzenia miały łagodny charakter, z wyjątkiem jednego przypadku bólu brzucha uznanego za umiarkowane zdarzenie niepożądane, niezwiązane ze stosowanym leczeniem. W badaniu *PROLONG-9FPb* odnotowano 347 zdarzeń niepożądanych u 54 (85,7%) chorych, z których większość miała łagodny do umiarkowanego charakter (283 zdarzenia łagodne, 59 umiarkowanych, 5 poważnych).

Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane odnotowano u 2 (3,2%) pacjentów badania *PROLONG-9FPb*, podczas gdy w próbach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FP0* nie stwierdzano takich zdarzeń. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano tylko

w próbie *PROLONG-9FPb* – dotyczyło 2 (3,2%) ocenianych chorych.

Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu *PROLONG-9FPa* nie zostały uznane za związane z leczeniem, natomiast w próbie *PROLONG-9FP0* odnotowano cztery zdarzenia niepożądane zgłaszane u 3 (12,0%) chorych, które zostały uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem – wszystkie ustąpiły tego samego dnia, bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Z kolei w próbie *PROLONG-9FPb* jedenaście zdarzeń u 5 (7,9%) chorych uznano za związane z leczeniem.

### Faza wydłużona próby *PROLONG-9FPb* (badanie *PROLONG-9FPc*, publikacja Mancuso 2020)

Faza wydłużona badania *PROLONG-9FP* potwierdziła skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania rIX-FP w populacji mieszanej dzieci oraz dorosłych, zarówno w schemacie co 7 dni, jak i co 10 lub 14 dni. Mediana spontanicznych krwawień wyniosła 0 dla podania co 7 i co 21 dni, natomiast 0,28 i 0,37 dla podania co 10 i 14 dni. Podczas fazy wydłużonej próby *PROLONG-9FPb* odnotowano 379 epizodów krwawień u 38 (64,4%) chorych, a 328 z nich (87%) wymagały leczenia (164 spontanicznie, 108 pourazowych oraz 56 określonych jako niesklasyfikowane). Ponad połowa epizodów krwawień (223/386 [57,8%]) była krwawieniami do stawu skokowego, kolanowego lub łokciowego. Ogółem, 90,1% i 95,6% z tych zdarzeń została opanowana za pomocą 1 lub 2 wlewów rIX-FP. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, zdefiniowane jako osiągnięcie hemostazy po 1 lub 2 wlewach, wyniosło 98,0%.

łącznie u 51 pacjentów (86,4% analizowanej populacji) zgłoszono 330 zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z

ang. *treatment-emergent AEs*). Większość (97%) z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęściej zgłaszano: ból stawów (25 zdarzeń u 19 [32,2%] pacjentów), ból głowy (12 zdarzeń u 6 [10,2%] pacjentów), zapalenie śluzówki nosa i gardła (10 zdarzeń u 7 [11,9%] pacjentów) oraz zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit (6 zdarzeń u 6 [10,2%] pacjentów). Ciężkie TEAEs odnotowano u 10 pacjentów (16,9%). W trakcie fazy wydłużonej nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, a także przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego.

#### Dodatkowe badanie oceniające długo działające preparaty (Idelvion i Alprolix) w populacji mieszanej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również jednoosrodkowe, retrospektywne badania – *Rampotas 2020*. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowych preparatów o wydłużonym działaniu (EHL-FIX, ang. *extended half-life factor IX*), podawanych z mniejszą częstością i niższymi dawkami, wobec standardowego leczenia (SHL-FIX, ang. *standard half-life factor IX*). W wynikach badania przedstawiono dane odnośnie krwawień osobno dla Idelvionu oraz Alprolixu, ale porównanie tych dwóch schematów nie było celem badania (nie oceniano istotności statystycznej różnic między tymi preparatami). Badanie objęło łącznie 20 chorych: 7 (35,0%) przechodziło ze standardowego leczenia na preparat Idelvion, natomiast 13 (65,0%) na preparat Alprolix. Chorzy otrzymali oba te preparaty w dawkowaniu odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną w UK: leki podawano we wlewie dożylnym co 7 dni; mediana dawki albutrepenonakogu alfa (Idelvion) wynosiła 20,2 IU/kg (IQR 15,38; 23,0), natomiast mediana dawki eftrenonakogu alfa

31,5 IU/kg (IQR 28,16; 38,15). Dawki te miały więc charakter niestandardowy, gdyż były niemal dwukrotnie mniejsze niż dawki obu tych preparatów stosowane w ramach analizowanych badań klinicznych – co więcej, w przeliczeniu na miesięczną dawkę pacjenci otrzymywali więc około 80 IU/kg, natomiast pacjenci otrzymujący Alprolix około 128 IU/kg, co jest bardzo małą dawką wobec zalecanych w proponowanym programie lekowym dawek 120-480 IU/kg na miesiąc dla rFIX.

Mediana rocznej częstości występowania krwawienia była mniejsza w grupie pacjentów otrzymujących Idelvion w porównaniu do leczenia Alprolixem, 2 (IQR 1; 6) vs 4 (IQR 1; 5). Dodatkowo, minimalne stężenie czynnika IX u pacjentów przyjmujących Idelvion było wyższe w porównaniu do wyników u pacjentów leczonych Alprolixem, mediana 0,075 (IQR: 0,047; 0,08) IU/ml vs 0,04 (IQR: 0,03; 0,05) IU/ml.

Ogółem, nie stwierdzono istotnych różnic ( $p = 0,95$  dla ABR,  $p = 0,57$  dla AsBR,  $p = 0,32$  dla pourazowych ABR oraz  $p = 0,77$  dla minimalnego [„trough”] stężenia, oraz  $p = 0,96$  dla oceny jakości życia [EQ-5D-5L]) pomiędzy wcześniejszymi stosowanymi produktami FIX (SHL-FIX), a produktami o wydłużonym działaniu, podawanymi w mniejszej dawce (EHL-FIX), co sugeruje podobną efektywność nowych preparatów, przy możliwości zmniejszenia stosowanej dawki i częstości podawania. W badaniu częstotliwość podawania leku po przejściu na EHL-FIX uległa zmniejszeniu o 52% w stosunku do schematów SHL-FIX, co oznaczało, że przeciętnie rocznie pacjent otrzymywał 52 iniekcje, zamiast 121.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, autorzy *Rampotas 2020* opisali 4 przypadki (3 na preparacie Idelvion, 1 na preparacie Alprolix) wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do zakończenia leczenia ocenianymi lekami, i powrotu pacjentów do poprzednio

stosowanej terapii. Autorzy zaznaczyli, że u żadnego z pacjentów przyjmujących Idelvion oraz Alprolix nie wytworzyły się inhibitory czynnika IX.

## Wnioski

---

A Albutrepenonakog alfa (Idelvion) jest rekombinowanym IX czynnikiem krzepnięcia, który, dzięki połączeniu z rekombinowaną albuminą, charakteryzuje się wydłużeniem okresu półtrwania i wolniejszym klirensiem, dzięki czemu dłużej utrzymuje się w organizmie. Co więcej lek ten dłużej niż inne preparaty rFIX oraz rFIXFc utrzymuje się w osoczu i ma mniejszą od nich dystrybucję do tkanek, co może zwiększać jego efektywność w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z ciężką hemofilią B. Przekłada się to też na mniejsze zużycie leku oraz możliwość rzadszego stosowania, co zwiększa wygodę pacjenta i ułatwiając regularne stosowanie się pacjenta do zalecanego schematu dawkowania i może wpływać na ogólną skuteczność profilaktyki.

Cotygodniowa profilaktyka rIX-FP u dzieci w wieku < 12 lat skutecznie zapobiegała krwawieniom, niemal całkowicie redukując krwawienia spontaniczne oraz znacznie ograniczając krwawienia ogółem. Lek charakteryzował też bardzo dobry profil bezpieczeństwa oraz korzystny wpływ na jakość życia chorych, a także satysfakcję z prowadzonego leczenia wśród opiekunów pacjentów. Co więcej fazy wydłużone badań klinicznych z udziałem produktu Idelvion (tak w populacji dzieci, jak i mieszanej) dowodzą, że możliwe jest dalsze wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami (u dzieci i dorosłych do co 10 i 14 dni, a u niektórych dorosłych również do co 21 dni), bez utraty skuteczności i pojawienia się dodatkowych zdarzeń niepożądanych.



**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej albutrepenonakogu alfa (Idelvion), długodziałającego rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX połączonego z rekombinowaną albuminą, stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego. Idelvion otrzymał w 2010 roku status leku sierocego (decyzja EU/3/09/72) (EMA 2010).

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (P.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

#### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 2 kwietnia 2020 r.):

- *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress*, z 2017 oraz 2019 roku;
- *Annual meeting of the Scientific Standardization Committee of ISTH* z 2018 roku.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	albutrepenonacog[all] OR idelvion[all] OR rIX-FP[all] OR CSL654[all]

Nr	Kwerendy
2	("albumin fusion protein"[all] OR "recombinant albumin"[all]) AND (factor IX[all] OR FIX[all])
3	nonacog[all] OR BeneFIX[all] OR Rixubis[all]
4	recombinant factor IX"[all] OR rFIX[all]
5	(eftrenonacog[all] OR alprolix[all] OR rFIXFc[all])
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	(albutrepenonacog OR idelvion OR 'rix-fp' OR csl654) AND [embase]/lim
2	('albumin fusion protein' OR 'recombinant albumin') AND (factor AND ix OR fix) AND [embase]/lim
3	(nonacog OR benefix OR rixubis) AND [embase]/lim
4	('recombinant factor ix' OR rfix) AND [embase]/lim
5	(eftrenonacog OR alprolix OR rfixfc) AND [embase]/lim
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	albutrepenonacog OR idelvion OR rIX-FP OR CSL654
2	("albumin fusion protein" or "recombinant albumin") and (factor IX or FIX)
3	nonacog or BeneFIX or Rixubis
4	"recombinant factor IX" or rFIX
5	eftrenonacog OR alprolix OR rfixfc
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

Wyszukiwanie przeprowadzono do 20 marca 2020 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Idelvion 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>albutrepenonakog alfa (Idelvion) stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL w zapobieganiu krwawieniom</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>produkt leczniczy BenefIX zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem</li> <li>produkt leczniczy Rixubis zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem</li> <li>produkt leczniczy Alprolix zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>właściwości farmakokinetyczne, epizody krwawień i roczna częstość krwawień (ABR, AsBR, ABR do stawu), zużycie czynników krzepnięcia, powodzenie leczenia, odpowiedź hemostatyczna w ocenie lekarza, jakość życia, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (w tym reakcje uczuleniowe, immunogenność, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych dotyczących albutrepenonakogu alfa</li> <li>przeglądy systematyczne oceniające preparat Idelvion stosowany w profilaktyce hemofilii B u dzieci</li> <li>ze względu na ograniczoną liczbę dowodów naukowych dopuszczano badania jednoramienne oceniające wybrane komparatory, celem umożliwienia jakościowego porównania</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa albutrepenonakogu alfa, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych,

które oceniały albutrepenonakog alfa w populacji dzieci chorych na hemofilię B. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

### 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

### 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2017*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za

pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).



### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ogółem w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 287 opracowań wtórnych, które oceniano pod kątem kryteriów przyjętych dla przeglądów systematycznych włączanych do niniejszej analizy. Wśród tych rekordów, zidentyfikowano 16 opracowań, które analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie, w analizie uwzględniono 3 opracowania: *Davis 2019*, *Mancuso 2017* oraz *Mannucci 2014*, natomiast pozostałe 13 wykluczono – szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych opracowań wtórnych, analizowanych w pełnym tekście, przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. W przypadku przeglądu systematycznego zawierającego wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, w ocenie jego jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.

Jakość obu włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską. Szczegółową ocenę jakości analizowanych opracowań zamieszczono w załączniku niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Davis 2019</i>	+	–	+/-	–	+	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Mancuso 2017</i>	–	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Mannucci 2014</i>	–	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych oceniających preparat Idelvion.

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>Przeglądy bez metaanalizy</b>				
<p><b>Davis 2019</b></p> <p><u>cel</u>: porównanie skuteczności preparatu rIX-FP z innymi preparatami FIX w leczeniu profilaktycznym pacjentów z hemofilią typu B</p> <p><u>konflikt interesów</u>: przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: CSL Behring</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukane bazy danych: PubMed oraz EMBASE, do 17 października 2018 r.</li> <li>• Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji.</li> <li>• Włączano tylko publikacje w języku angielskim.</li> </ul> </li> <li>▪ Oceniana interwencja: preparaty rFIX stosowane w profilaktycznym leczeniu hemofilii B</li> <li>▪ Oceniana populacja: dzieci i dorośli (&gt; 12 r.ż.) z umiarkowaną do ciężkiej (FIX ≤ 2%) hemofilią typu B, otrzymujący wcześniejsze leczenie</li> <li>▪ Rodzaj badań: badania III fazy prezentujące wyniki dla oceny ABR, AsBR oraz ABR krwotoków do stawów (AjBR), opublikowane w postaci pełnych tekstów</li> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Wśród uwzględnionych badań, autorzy włączyli tylko jedną oceniającą Idelvion, która spełniałaby kryteria przyjęte również w niniejszej analizie: <i>PROLONG-9FPb</i> opisane w publikacji <i>Santagostino 2016</i></p>	<p>Wyniki podano dla całej ocenianej populacji (≥12 lat, dzieci i dorośli), w podziale na schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Co 7 dni (n = 40): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,87), średnia 1,24 (SD: 1,780)</li> <li>• AsBR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00), średnia 0,52 (SD: 1,116)</li> <li>• AjBR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,53), średnia 0,89 (SD: 1,436)</li> </ul> </li> <li>▪ Co 10 dni (n = 7): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,78), średnia 0,82 (SD: 1,195)</li> <li>• AsBR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00), średnia 0,13 (SD: 0,334)</li> <li>• AjBR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,88), średnia 0,34 (SD: 0,615)</li> </ul> </li> <li>▪ Co 14 dni (n = 14): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABR: mediana 1,08 (IQR: 0,00; 2,70), średnia 1,96 (SD: 2,653)</li> <li>• AsBR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,00), średnia 1,07 (SD: 2,114)</li> <li>• AjBR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,04), średnia 1,42 (SD: 2,708)</li> </ul> </li> </ul> <p>Autorzy ocenili również różnicę w częstości krwawień pomiędzy ocenianymi preparatami rFIX, a preparatem Idelvion:</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono jedynie badania oceniające populację mieszaną – dzieci i dorosłych (≥12 lat). W ramach takiej populacji zidentyfikowano 1 badanie dla Idelvionu (PROLONG-9FPb), które również zostało zidentyfikowane i opisane w ramach niniejszej analizy klinicznej.</p> <p>Autorzy wykonali ograniczone porównanie Idelvionu oraz pozostałych ocenianych preparatów rFIX, obliczając różnice w średniorocznej częstości krwawień pomiędzy tymi preparatami a Idelvionem. Wyniki wskazywały na istotne różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami, przy czym dla preparatu Idelvion ABR miało niższą wartość (co najmniej o 1,8) niż w przypadku pozostałych interwencji</p> <p>Przeprowadzone porównanie cechuje szereg ograniczeń, dlatego wnioskowanie na jego podstawie nie jest pewne; wskazuje jednak że Idelvion jest co najmniej tak dobrą opcją terapeutyczną jak pozostałe rFIX,</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><b>BeneFIX vs Idelvion, MD (95% CI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABR: <b>2,4 (0,5; 4,2), p = 0,01</b> dla porównania dawkowania co tydzień, oraz <b>1,9 (0,0; 3,7), p = 0,05</b> dla porównania przy dawkowaniu BeneFIX 1-3 razy w tygodniu</li> <li>• AsBR: <b>2,1 (0,1; 4,0), p = 0,04</b></li> <li>• AjBR: 1,2 (-0,1; 2,5), p = 0,07</li> </ul> <p><b>Rixubis vs Idelvion, MD (95% CI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABR: <b>3,0 (1,4; 4,6), p &lt; 0,001</b></li> <li>• AsBR: 1,2 (-0,2; 2,6), p = 0,09</li> <li>• AjBR: <b>2,0 (0,8; 3,2), p = 0,001</b></li> </ul> <p><b>Alprolix vs Idelvion, MD (95% CI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABR: <b>1,8 (0,9; 2,7), p &lt; 0,001</b></li> </ul>	z trendem w kierunku lepszej efektywności tego preparatu
<p><b>Mancuso 2017</b></p> <p><u>cel:</u> przedstawienie aktualnych wyników badań klinicznych nowych długodziałających preparatów VIII oraz IX czynnika krzepnięcia krwi</p> <p><u>konflikt interesów:</u> przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukane bazy danych: PubMed</li> <li>• Dodatkowo przejrano bazę danych clinicaltrials.gov</li> <li>• Nie sprecyzowano języka ani zakresu czasowego wyszukiwania</li> </ul> </li> <li>▪ Oceniana interwencja: nowe preparaty FVIII lub FIX ( w tym Idelvion) stosowane w leczeniu hemofilii A lub B</li> <li>▪ Oceniana populacja: pacjenci z hemofilią A lub B, dorośli lub</li> </ul>	<p>Wśród uwzględnionych badań, autorzy włączyli kilka publikacji, które spełniałyby kryteria przyjęte również w niniejszej analizie, dotyczyły one badań związanych z programem badań klinicznych PROLONG-9FP. Uwzględniono publikacje opisujące badania fazy I/II/III: <i>Santagostino 2012</i> oraz <i>Martinowitz 2015</i> (badania I/II fazy), <i>Santagostino 2016</i> i <i>Kenet 2016</i> (badania III fazy), a także badanie <i>Négrier 2016</i> (dodatkowa ocena Idelvionu stosowanego jedynie w leczeniu okołoperacyjnym,</p>	<p>Autorzy podsumowali wyniki badań dotyczących Idelvionu w sposób opisowy.</p> <p>Badania I/II fazy obejmowały 40 chorych (mieszana populacja); czas półtrwania preparatu wynosił około 92-95 godzin, natomiast parametr IR wynosił 1,4-1,5; obie wartości były wyższe niż w niezmodyfikowanych preparatach FIX. Po pojedynczej dawce (25 IU/kg), stężenie „trough” FIX wyniosło 5-7 IU/dl po 7 dniach, a po 14 – 2-3 IU/dl.</p> <p>Badanie III fazy w populacji mieszanej (12-61 lat) prowadzono w populacji 63 pacjentów (<i>Santagostino 2016</i>). Czas półtrwania rIX-FP był ponad 4-krotnie wyższy niż wcześniej stosowane FIX. U pacjentów zmieniających terapię na rIX-FP</p>	<p>Nowe preparaty umożliwiają utrzymanie prawidłowego stężenia FIX, przy zastosowaniu mniej intensywnej profilaktyki. Analizowane preparaty charakteryzowała również wysoka skuteczność w kontrolowaniu epizodów krwawień (80-90% ustępowało po podaniu pojedynczej dawki).</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>dzieci, otrzymujący wcześniejsze leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rodzaj badań: badania I/III fazy, w tym badania oceniające zastosowanie okołooperacyjne preparatów FIX</li> <li>• Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>nie uwzględniona w niniejszej analizie).</p> <p>Publikacja <i>Kenet 2016</i> była jedyną odnalezioną, w której ocenę Idelvionu ukierunkowano na populację pediatryczną (&lt; 12 lat)</p>	<p>odnotowano 100% zmniejszenie częstości krwawień do stawów, a mediana ABR wynosiła 0 w przypadku każdego z analizowanych schematów. Ogółem, 94% krwawień ustępowało po pojedynczej iniekcji rIX-FP. Żaden z pacjentów nie wytworzył inhibitorów wobec preparatu Idelvion.</p> <p>W badaniu prowadzonym w populacji 27 dzieci 1-11 lat (<i>Kenet 2016</i>) mediana ABR również wyniosła 0, a wyniki były podobne wśród młodszych (&lt; 6 lat) i starszych dzieci. Około 89% krwawień ustępowało po podaniu pojedynczej iniekcji preparatu. Żaden z pacjentów nie wytworzył inhibitorów, a obserwowany profil bezpieczeństwa był dobry.</p>	
<p><b>Mannucci 2014</b></p> <p><u>cel:</u> przedstawienie aktualnych wyników badań klinicznych (I/II oraz III fazy) nowych długodziałających preparatów IX czynnika krzepnięcia krwi</p> <p><u>konflikt interesów:</u> przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukane bazy danych: PubMed do 10 czerwca 2014 roku</li> <li>• Dodatkowo przejrzano bazę danych <i>clinicaltrials.gov</i> oraz abstrakty doniesień wybranych towarzystw naukowych (World Federation of Hemophilia, <i>American Society of Hematology and International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)</li> <li>• Nie sprecyzowano restrykcji językowych</li> </ul> </li> </ul>	<p>Wśród uwzględnionych badań, w ramach oceny preparatu Idelvion (rIX-FP) autorzy uwzględnili: badanie I fazy opisane w publikacji <i>Santagostino 2012</i> (oraz w opracowaniu <i>Santagostino 2013</i>), oraz badanie I/II fazy (<i>Martinowitz 2013</i>, <i>Martinowitz 2013a</i>)</p> <p>Wspomniano o prowadzonych badaniach w toku: NCT01496274 (opublikowane następnie w <i>Santagostino 2016</i> i włączone do niniejszej analizy), NCT02053792 (obecnie wciąż pozostające w toku) oraz NCT01662531 (opublikowane następnie w <i>Kenet 2016</i> i włączone do niniejszego opisu)</p>	<p>W badaniu przedstawiono jedynie wyniki badania opisanego w publikacji <i>Santagostino 2012</i> oraz wstępne wyniki badania I/II opublikowanego w <i>Martinowitz 2013</i></p> <p>Badanie prowadzono w populacji 25 chorych i stwierdzono (w odniesieniu do uprzednio stosowanych preparatów rFIX) około 5-krotne wydłużenie czasu półtrwania leku, około 44% wzrost odzysku przyrostowego, około 7-krotne zmniejszenie klirensu oraz liniową odpowiedź na dawkę po zastosowaniu preparatu Idelvion. Nie odnotowano reakcji alergicznych, oraz rozwoju inhibitorów, a zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem opisywano jako „łagodne”.</p>	<p>Autorzy stwierdzili, że na rynku pojawiło się kilka preparatów ze zwiększonym czasem półtrwania, co pozwoli w bardziej elastyczny sposób dostosować profilaktykę krwawień do indywidualnych profili pacjentów. Należy jednak prowadzić dalsze badania nad długoterminowymi efektami działania tych preparatów oraz ich bezpieczeństwem, a także badania mające na celu ocenę jakości życia pacjentów.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oceniana interwencja: nowe preparaty FIX ( w tym Idelvion) stosowane w leczeniu hemofilii B</li> <li>▪ Oceniana populacja: pacjenci z hemofilią B</li> <li>▪ Rodzaj badań: opisano badania I/II/III fazy, nie precyzowano szczegółów metodyki w kryteriach wyszukiwania</li> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>		<p>W badaniu I/II fazy, po 600 dniach ekspozycji, odnotowano bardzo dobry profil bezpieczeństwa (brak ciężkich zdarzeń niepożądanych). Po 11 miesiącach leczenia, 13 chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne miało ABR 1,2, natomiast pacjenci przechodzący ze wcześniejszego schematu podania doraźnego (n = 3) mieli &gt; 80% zmniejszenie częstości krwawień. Ponadto, jedno podanie leku wystarczało do zatrzymania krwawienia w około 90% przypadków.</p>	

<sup>^</sup> doniesienie konferencyjne – w momencie tworzenia opracowania *Mannucci 2014* publikacja *Martinowitz 2015*, prezentująca ostateczne wyniki badania, nie była jeszcze opublikowana.

Wszystkie odnalezione opracowania wtórne były przeglądami systematycznymi bez metaanalizy. Celem przeglądu *Davis 2019* było porównanie skuteczności preparatu rIX-FP z innymi preparatami FIX stosowanymi w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu B – w przeglądzie tym uwzględniono jedynie badania oceniające mieszaną populację dzieci oraz dorosłych (pacjenci > 12 roku życia), jednak jako jedyny z uwzględnionych przeglądów zawierał zestawienie wyników badań dla Idelvionu z wynikami badań dla innych preparatów FIX, w tym dla komparatorów przyjętych w niniejszej analizie (BeneFIX, Rixubis, Alprolix). Przegląd *Mancuso 2017* miał na celu przedstawienie wyników aktualnie (w momencie tworzenia przeglądu) prowadzonych badań klinicznych długo działających preparatów VIII oraz IX czynnika krzepnięcia krwi, stosowanych w leczeniu odpowiednio hemofilii A oraz B. Wyniki poszczególnych badań zostały omówione osobno dla każdego preparatu, i osobny rozdział został poświęcony efektywności Idelvionu w populacji dzieci z hemofilią typu B. Podobny cel wskazano w przeglądzie *Mannucci 2014*, z tym że podsumowano jedynie badania uwzględniające pacjentów z hemofilią typu B (stan na 2014 rok). W każdym z odnalezionych przeglądów systematycznych zamieszczono informacje o potencjalnych konflikcie interesów, ale jedynie w opracowaniu *Davis 2019* podano bezpośrednio sponsora: w przypadku tego opracowania, sponsorem była firma CSL Behring.

W każdym z odnalezionych opracowań podano informacje o procesie wyszukiwania, jednak najbardziej szczegółowe dane odnaleziono w przeglądzie *Davis 2019*. Autorzy przeszukali bazy Pubmed oraz Embase (do 17 października 2018 roku), poszukując badań III fazy prezentujących wyniki odnośnie średniorocznej częstości krwawień, oceniających preparaty rFIX stosowane w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilią typu B w wieku > 12 lat. W dwóch pozostałych przeglądach w ramach wyszukiwania przejrzano jedynie bazę danych Pubmed oraz dodatkowo rejestr badań w toku *clinicaltrials.gov* – w opracowaniu *Mannucci 2014* zaznaczono dodatkowo, że przejrzano również abstrakty doniesień konferencyjnych dwóch wybranych towarzystw naukowych. W opracowaniach tych poszukiwano ogólnie opublikowanych lub prowadzonych badań I/II/III fazy, oceniających preparaty czynników krzepnięcia krwi będące przedmiotem oceny danego opracowania (FVIII i FIX w opracowaniu *Mancuso 2017*, oraz FIX w *Mannucci 2014*).

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie odnaleziono w nich badania dla preparatu Idelvion, które zostało opublikowane, a nie byłoby uwzględnione w niniejszej analizie. Generalnie, odnaleziono przeglądy opisywały próby kliniczne dotyczące Idelvionu prowadzone w ramach programu PROLONG-9FP, na które składały się następujące badania, przytaczane w opracowaniach:

- Badanie I fazy o numerze NCT01233440, oceniające populacje dzieci i dorosłych, opublikowane w *Santagostino 2012*;
- Badanie I/II fazy o numerze NCT01361126, oceniające populację dzieci i dorosłych, przedstawione w publikacjach *Martinowitz 2013* oraz *Martinowitz 2015*;
- Badanie III fazy o numerze NCT01496274, oceniające populację dzieci i dorosłych, opisane w publikacji *Santagostino 2016*;
- Badanie III fazy o numerze NCT01662531, oceniające populację dzieci (< 12 lat), opisane w publikacji *Kenet 2016*;

Opracowanie *Mannucci 2014* wspomina również dodatkowe badanie (faza „*extension*”) o numerze NCT02053792, które w momencie opublikowania przeglądu było badaniem w toku prezentowanym w bazie *clinicaltrials.gov*, a w którym mogli uczestniczyć pacjenci kończący pozostałe próby w ramach programu PROLONG-9FP. Obecnie wyniki tego badania zostały już opublikowane: wyniki dla populacji pediatrycznej w publikacji *Kenet 2020*, natomiast wyniki dla populacji mieszanej w *Mancuso 2020* – obie te publikacje zostały włączone w niniejszej analizie. Opracowanie *Davis 2019* wspomina dodatkowo o badaniu *Négrier 2016*, uwzględniającym pacjentów z pozostałych prób PROLONG-9FP, w którym oceniano podanie okołooperacyjne Idelvionu – badanie to zidentyfikowano również w przeglądzie wykonanym w ramach niniejszej analizy (informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa okołozabiegowego podania Idelvionu przedstawiono jednak z publikacji *Curtin 2020*, która aktualizowała wyniki *Négrier 2016*).

Odnalezione opracowania wtórne opisywały wyniki uwzględnionych badań – z uwagi na fakt, że te same badania zostały opisane szczegółowo w ramach niniejszej analizy, nie podano szczegółowo ich wyników w tym rozdziale. Zaznaczyć należy, że Idelvion stosowany u chorych z populacji pediatrycznej, a także w populacji dorosłych charakteryzował się znacznym wydłużeniem okresu półtrwania (ponad 5-krotnie), a także zmniejszał średnioroczną częstość krwawień. Większość pojawiających się epizodów krwawień ustępowała po podaniu pojedynczej dawki leku. Leczenie było dobrze tolerowane, a w badaniach nie stwierdzono powstawania inhibitorów zmniejszających skuteczność prowadzonej terapii. Autorzy badania *Davis 2019* podjęli próbę porównania statystycznego rIX-FP oraz pozostałych preparatów, w kontekście wpływu na średnioroczną częstość krwawień – obliczono różnicę średnich między poszczególnymi preparatami a preparatem Idelvion. Wyniki wskazywały na istotne różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami, przy czym dla preparatu Idelvion ABR miało niższą wartość (co najmniej o 1,8) niż w przypadku pozostałych interwencji.

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań spełniających przyjęte kryteria selekcji, przeprowadzono wyszukiwanie (do 20 marca 2020 roku) w trzech bazach danych informacji medycznych – Embase, Pubmed oraz Cochrane, uzyskując łącznie 1619 trafień (1213 w Embase, 305 w Pubmed oraz 101 w Cochrane). Spośród tych rekordów, wykluczono 348 duplikatów, natomiast pozostałe 1271 rekordów analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

W wyniku tej analizy wykluczono dalsze 1197 pozycji, głównie abstraktów z doniesień konferencyjnych (625 rekordów), opracowań wtórnych (287 rekordów) oraz publikacji prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce (233 rekordy). Ponadto, wykluczono 42 rekordy przedstawione w języku nieuwzględnianym w analizie (innym niż polski lub angielski), oraz 3 rekordy opisujące badania o nieodpowiedniej populacji i 7 w których zastosowano nieodpowiednią interwencję. Publikacje dla pozostałych 74 rekordów zostały pobrane i ocenione w pełnym tekście.

Szczegółowa analiza pobranych publikacji pozwoliła na dalsze wykluczenie 52 rekordów: w 13 zastosowano nieodpowiednią interwencję, 30 prezentowało nieprawidłową populację, w 5 oceniono punkty końcowe nie uwzględniane w niniejszej analizie. Jedno badanie okazało się opracowaniem wtórnym opisującym proces powstawania badania opisanego szczegółowo w innych publikacjach, natomiast w 3 kolejnych zastosowano nieodpowiednią metodykę.

Ostatecznie w analizie uwzględniono 22 publikacje, które spełniały przyjęte kryteria włączenia oraz wykluczenia, w tym:

- Serię badań prowadzonych w ramach programu PROLONG-9FP, opisanych łącznie w 11 publikacjach (na potrzeby niniejszej analizy nazwany je „PROLONG-9FP” bez lub z dodatkowymi oznaczeniami „0”, „a”, „b” i „c”):
  - 1 badanie opisane w 2 publikacjach, przedstawiające ocenę preparatu Idelvion (albutrepenonakog alfa, rIX-FP) w populacji dzieci (< 12 roku życia): PROLONG-9FP (opisane w publikacji głównej Kenet 2016 oraz von Mackensen 2019, przedstawiającej ocenę jakości życia);
  - 3 badania opisane w 4 publikacjach, oceniające Idelvion w mieszanej populacji dorosłych oraz dzieci (pacjenci ≥ 12 r. ż.), włączone do poszerzonej oceny Idelvionu: PROLONG-9FPa (publikacje Martinowitz 2013, Martinowitz 2015), PROLONG-9FPb (publikacja Santagostino 2016) oraz badanie PROLONG-9FP0 (publikacja Santagostino 2012);

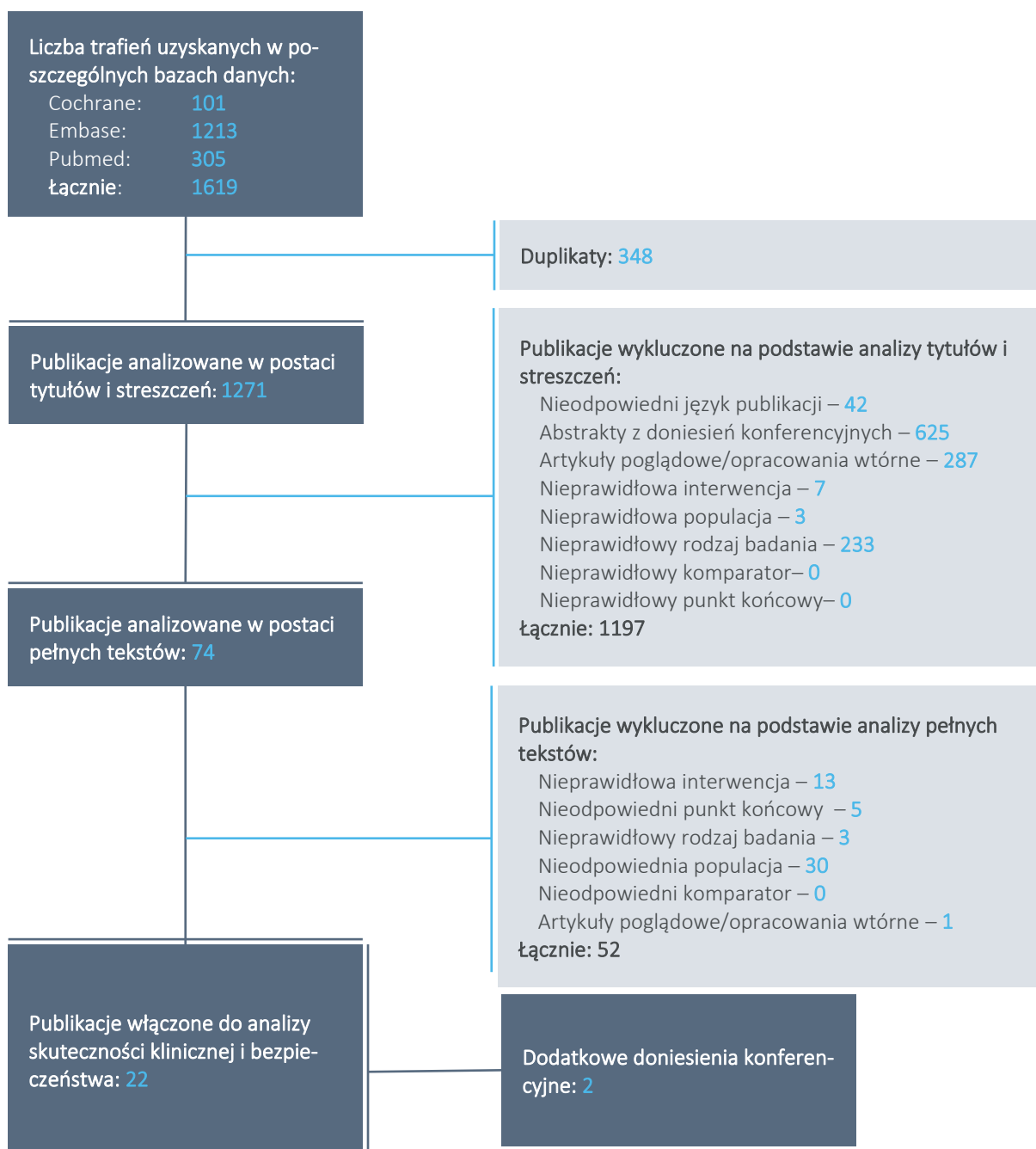


- 1 badanie typu „*extension study*”, uwzględniające pacjentów z pozostałych badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*, opisane odpowiednio w 2 publikacjach: *Kenet 2020*, prezentującej wyniki w populacji pediatrycznej, oraz *Mancuso 2020*, przedstawiającej wyniki dla populacji mieszanej dzieci oraz dorosłych;
- 1 analizę, uwzględniającą pacjentów z pozostałych prób *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* i *PROLONG-9FPc*, w którym oceniano okołooperacyjne podanie leku, opisaną w 2 publikacjach: *Négrier 2016* oraz *Curtin 2020* (aktualizującej wyniki pierwszej publikacji);
- 1 analizę opublikowaną w formie listu do redakcji, uwzględniającą pacjentów z badań oceniających populację dzieci oraz populację mieszaną dzieci/dorosłych, przedstawiającą wyniki oceny aktywności FIX w trakcie leczenia rIX-FP (*Gill 2019*);
- 1 badanie oceniające efektywność rIX-FP w populacji dzieci (0-11 lat) oraz mieszanej dzieci i dorosłych, prowadzone w Niemczech: *Oldenburg 2019*;
- 1 badanie oceniające pacjentów przechodzących z wcześniejszej terapii długodziałającymi czynnikami krzepnięcia krwi na Idelvion lub Alprolix – badanie *Rampotas 2020*;
- 5 badań przedstawiających ocenę preparatu rFIX (nonakog alfa, BeneFIX) w populacji dzieci, uwzględnione celem porównania preparatów Idelvion oraz BeneFIX: *Hua 2017*, *Monahan 2010*, *Poon 2002*, *Roth 2001*, oraz *Shapiro 2005*;
- 1 badanie przedstawiające ocenę preparatu rFIX (nonakog gamma, Rixubis) w populacji dzieci, uwzględnionego celem porównania preparatów Idelvion oraz Rixubis: *Urański 2015*;
- 3 badania opisane w 3 publikacjach, przedstawiające ocenę preparatu rFIX (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji dzieci, uwzględnionego celem porównania preparatów Idelvion oraz Alprolix: badanie *Kids B-LONG* (publikacja *Fischer 2017*), próba *B-YOND* (publikacja *Pasi 2017*; badanie typu „*extension study*”) oraz badanie *Wang 2018*.

Dodatkowo, w wyniku wyszukiwania doniesień konferencyjnych, zidentyfikowano 2 abstrakty, w których zaprezentowano dodatkowe informacje odnośnie włączonych badań dotyczących rIX-FP: *Escobar 2017* (zużycie leku w badaniach *PROLONG-9FP* oraz *PROLONG-9FPb*) i *Santagostino 2017* (ocena przestrzegania zaleceń dawkowania leku w badaniach *PROLONG-9FP* oraz *PROLONG-9FPb*).

Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych publikacji przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Stopień zgodności między analitykami podczas procesu wyszukiwania był wysoki (wskaźnik kappa 0,91). Proces wyszukiwania na każdym etapie, wraz z liczbą wykluczonych publikacji na każdym z nich zestawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 20 marca 2020 roku.

## 5 Albutrepenonakog alfa (rIX-FP) w populacji dzieci

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano trzy badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania albutrepenonakogu alfa (rIX-FP, Idelvion) w populacji dzieci. Pierwszą z nich była próba *PROLONG-9FP*, opisana w publikacji głównej *Kenet 2016* (oraz dwóch innych – *von Mackensen 2019*, przedstawiającej ocenę jakości życia i *Gill 2019*, gdzie zamieszczono informacje na temat aktywności FIX po podaniu rIX-FP), a drugą badanie *Oldenburg 2019*. Ponadto włączono także próbę *PROLONG-9FPc*, zawierającą opis długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rIX-FP w fazie wydłużonej badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb* (w publikacji *Kenet 2020* zaprezentowano wyniki dla dzieci w wieku poniżej 12 lat z tej próby).

W próbach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc* dzieci stanowiły całą populację badania. Natomiast w badaniu *Oldenburg 2019* włączano zarówno dzieci, jak i dorosłych, ale w publikacji do niego odnaleziono szczątkowe wyniki w podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat – rezultaty te więc oraz metodykę próby w formie skrótowej opisano w niniejszym rozdziale. Z racji tego, że w próbie tej większość (prawie 83%) analizowanej populacji stanowili chorzy w wieku  $\geq 12$  lat, szczegółowy opis jej metodyki znalazł się w rozdziale dotyczącym stosowania rIX-FP w populacji mieszanej, czyli dzieci w wieku 12 lat lub więcej oraz osób dorosłych. W badaniach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc* uwzględniono leczonych uprzednio preparatami FIX, natomiast do próby *Oldenburg 2019* włączano tak pacjentów leczonych, jak i dotychczas nieleczonych.

Badanie *PROLONG-9FP* było wielośrodkową, prospektywną próbą bez randomizacji i zaślepienia, w której u pacjentów zastosowano cotygodniową profilaktykę krwawień przy użyciu preparatu rIX-FP o wydłużonym działaniu (czynnik dziewiąty krzepnięcia krwi połączony z rekombinowaną albuminą). W jego fazie wydłużonej, przedstawionej w próbie *PROLONG-9FPc*, chorzy mogli otrzymywać również profilaktykę co 7 dni, a poza tym stosowano także schemat podania co 10 i co 14 dni. Z kolei badanie *Oldenburg 2019* opierało się na retrospektywnej analizie kart pacjentów z 22 ośrodków *Comprehensive Care Centers*, *Hemophilia Treatment Centers* oraz regionalnych *Hemophilia Treatment Centers*. Badania były próbami dobrej jakości – uzyskały 6/8 punktów w skali NICE. Wszystkie próby były finansowane przez CSL Behring.

Podsumowanie metodyki uwzględnionych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7 Charakterystyka metodyki włączonych badań; Idelvion (albutrepenakog alfa) w populacji dzieci.

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PROLONG-9FP (Gill 2019, Kenet 2016, von Mackensen 2019)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej <sup>^</sup> i zaślepienia	IVB	6/8	skryning: 1 miesiąc leczenie: minimum 12 miesięcy, do 18 miesięcy	27	Ocena farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa	17 w 10 krajach	CSL Behring
<i>Oldenburg 2019</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej <sup>^^</sup>	IVC	6/8	średnia okresu leczenia: 36,9 tygodnia (mediana: 33; zakres: 8-89) <sup>^^^</sup>	81 (14 w wieku 0-11 lat)	Ocena skuteczności w populacji chorych uwzględnionych w oparciu o dostępne dane z kartotek medycznych	24 (Niemcy)	CSL Behring
<i>PROLONG-9FPc (Kenet 2020 oraz Curtin 2020 i Négrier 2016*)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej <sup>**</sup> i zaślepienia (faza wydłużona do próby <i>PROLONG-9FP</i> )	IVB	6/8	średni okres leczenia 37,1 (SD: 9,8) miesiąca	24 (w wieku 0-11 lat)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa	14 w 9 krajach	CSL Behring

\* w publikacji *Négrier 2016* odnaleziono dane na temat podania okołozabiegowego rIX-FP u 5-letniego dziecka, które uczestniczyło w fazie wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, dotyczącej podgrupy dzieci w wieku poniżej 12 lat z tej próby, a w publikacji *Curtin 2020* odnaleziono medianę dawki podania okołozabiegowego rIX-FP dla tego chorego;

\*\* w badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak wyniki przedstawiono osobno dla poszczególnych schematów podania (co 7, 10 i 14 dni) stosowanych w próbie;

<sup>^</sup> w badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak dostępne były dane odnośnie parametrów farmakokinetycznych, zużycia leku oraz efektywności w zapobieganiu krwawieniom przy zastosowaniu wcześniejszych terapii (rFIX oraz pdFIX), które zostały zestawione z wynikami rIX-FP uzyskanymi w badaniu i opisowo porównane;

<sup>^^</sup> w badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak dostępne były dane odnośnie zużycia leku oraz efektywności w zapobieganiu krwawieniom przy zastosowaniu wcześniejszych terapii (rFIX oraz pdFIX), które zostały zestawione z wynikami rIX-FP uzyskanymi w badaniu i opisowo porównane;

<sup>^^^</sup> w próbie nie przedstawiono takich informacji dla opisywanej podgrupy dzieci w wieku 0-11 lat; przedstawiono informacje dla 51 pacjentów, dla których dostępne były dane o epizodach krwawień; dla wszystkich uwzględnionych w badaniu 81 pacjentów średni czas leczenia wyniósł 39 tygodni (mediana 37, zakres: 8-89).

Badanie *PROLONG-9FP* rozpoczynało się fazą skryningu trwającą do miesiąca, po której następowała faza aktywnego leczenia trwająca co najmniej 12 miesięcy – zaznaczono, że okres leczenia mógł być wydłużany do 18 miesięcy, co umożliwiło pacjentom dostęp do leczenia rIX-FP do momentu włączenia do planowanej fazy wydłużonej tego badania, opisaney dla dzieci w wieku poniżej 12 lat w publikacji *Kenet 2020* do badania *PROLONG-9FPc*. Mediana okresu leczenia w fazie podstawowej badania wyniosła 382 (IQR: 330,0; 469,0) dni (średnio 62 tygodnie), a pacjentów włączano i leczono w okresie od stycznia 2013 roku do października 2014 roku. Łącznie w badaniu oceniono 27 chorych: 12 poniżej 6 r.ż. oraz 15 w wieku 6-11 lat, w 17 ośrodkach z 10 krajów.

Wielkość próby określono w oparciu o wytyczne agencji regulujących leki, biorąc pod uwagę charakter choroby. W badaniu przeprowadzono ocenę farmakokinetycznych punktów końcowych, a także ocenę skuteczności klinicznej terapii oraz bezpieczeństwa – wszystkie analizy przeprowadzono w populacji chorych którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Analiza farmakokinetyczna oraz analiza bezpieczeństwa w kontekście ryzyka wystąpienia przeciwciał hamujących aktywność FIX były głównymi punktami końcowymi badania. Ocenę punktów końcowych skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa wykonywano w poszczególnych ośrodkach co 6 tygodni.

Ocenę farmakokinetyczną wykonano na początku badania, po pojedynczym podaniu rIX-FP w dawce 50 IU/kg. W ramach tej analizy oceniano odzysk przyrostowy (IR, ang. *incremental recovery*) aktywności FIX po podaniu preparatu rIX-FP, a także standardowe parametry farmakokinetyczne takie jak pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), okres półtrwania leku w organizmie ( $t_{1/2}$ ), klirens (CL), objętość dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ ) oraz średni czas obecności leku w organizmie (MRT). Autorzy badania przedstawili również dla porównania wyniki dla grupy chorych (N = 17) z oceną farmakokinetyczną po podaniu dotychczas stosowanych FIX (rFIX lub pdFIX) w dawce 50 IU/kg, dostępne w dokumentacji medycznej. Porównanie farmakokinetyki rIX-FP oraz dotychczas stosowanych preparatów FIX przedstawiono opisowo, nie przeprowadzając oceny statystycznej różnic. Autorzy przedstawili również zużycie rIX-FP oraz poprzednio stosowanych FIX w rutynowej profilaktyce. Analizę farmakokinetyczną wykonano przy pomocy standardowego modelu niekompartmentowego.

Ocena skuteczności klinicznej stanowiła dodatkowy punkt końcowy. Przeprowadzono ją w kontekście oceny średniorocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, *annualised bleeding rate*), w szczególności spontanicznych krwawień (nie wynikających z urazów fizycznych, AsBR *annualised spontaneous bleeding rate*). AsBR została podsumowana statystykami opisowymi, a dodatkowo przedstawiono wynik obliczeń AsBR w modelu statystycznym opartym o rozkład Poisson'a, wraz z 95% przedziałem ufności. Oceniano również prawdopodobieństwo powodzenia leczenia łagodnych do umiarkowanych krwawień, zdefiniowane jako uzyskanie hemostazy po maksymalnie dwóch podaniach leku – przedstawiono je wraz z 95% przedziałem ufności. Przyjęto, że leczenie doraźne epizodów krwawień będzie można uznać za skuteczne, jeżeli 85% z nich zostanie zatrzymanych po 1 do 2 podań leku, zatem za kryterium akceptacji uznano dolny przedział ufności powyżej 80%. W badaniu oceniano również tzw. odpowiedź hemostatyczną, subiektywny punkt określający efektywność leczenia epizodów krwawienia (dokładną definicję podano w rozdziale prezentującym wyniki dla tego punktu końcowego). Autorzy zaznaczyli, że informacje odnośnie jakości życia chorych były zbierane na początku oraz na końcu badania.

W badaniu *PROLONG-9FPc*, dla którego publikacja *Kenet 2020* prezentowała wyniki dla fazy wydłużonej próby *PROLONG-9FP*, średni okres leczenia w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat wynosił 37,1 (SD: 9,8) miesiąca (leczenie rIX-FP kontynuowano przez około 30 miesięcy, aby osiągnąć minimum 100 dni ekspozycji). Próbę przeprowadzono między lutym 2014 roku, a październikiem 2018 roku – uwzględniono w niej 24 chorych w wieku 0-11 lat z 14 ośrodkach w 9 krajach. Do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy ukończyli próbę *PROLONG-9FP* lub tacy, którzy przeszli nienagłą operację z zastosowaniem rIX-FP (w publikacji *Kenet 2020* podano, że ostatecznie tą drogą nie włączono żadnego chorego). Głównym punktem końcowym była ocena obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX. Dodatkowo analizowano także skuteczność stosowania rIX-FP w różnych schematach dawkowania pod względem ABR, jak i AsBR czy ABR do stawów. Podano także informacje o zużyciu leku, jak i bezpieczeństwie.

Z kolei w próbie *Oldenburg 2019* głównymi punktami końcowymi była ocena częstości epizodów krwawień oraz zużycie leku.

Do skryningu w próbie *PROLONG-9FP* przystąpiło 29 pacjentów, z czego 2 (6,9%) nie spełniło kryteriów włączenia i zostało wykluczonych z dalszego badania. Pozostałych 27 chorych rozpoczęło leczenie i wszyscy ukończyli badanie. Z kolei do próby *PROLONG-9FPc* włączono 24 pacjentów, z których 1 (4,2%) chory zakończył je przedwcześnie z powodu powtarzających się krwawień w wyniku urazów (*traumatic bleeds*). W próbie *Oldenburg 2019* nie przedstawiono szczegółowych informacji o przepływie pacjentów w opisywanej w niniejszym rozdziale podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat. Informacje o przepływie w badaniach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc*, Idelvion (albutrepenonakog alfa)

Przepływ chorych w badaniach <i>PROLONG-9FP</i> i <i>PROLONG-9FPc</i>
Skryningowi poddano 29 pacjentów, spośród których 2 nie spełniło kryteriów włączenia i zostali wykluczeni. Pozostałych 27 chorych rozpoczęło leczenie i uczestniczyło w ocenie farmakokinetycznej rIX-FP, żaden z nich nie zakończył przedwcześnie badania;
24 pacjentów zostało włączonych do fazy wydłużonej badania <i>PROLONG-9FP</i> , opisaney w próbie <i>PROLONG-9FPc</i> , a 1 (4,2%) z nich zakończył ją przedwcześnie (po około 2,5 miesiąca profilaktycznego leczenia w 7-dniowym odstępie między kolejnymi dawkami 50 IU/kg, który to schemat wdrożono po terapii w dawce 75 IU/kg podawanej co 14 dni).

## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W prospektywnym badaniu *PROLONG-9FP* kryteria selekcji pacjentów oparto na wytycznych Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee on Medicinal Products for Human Use* –

CHMP 2009). Ogółem, w badaniu uwzględniono chłopców w wieku 0-11 lat z umiarkowaną do ciężkiej (definiowaną przez aktywności FIX na poziomie  $\leq 2$  IU/dl) hemofilią B, leczonych wcześniej produktami FIX. Szczegóły dotyczące kryteriów włączenia oraz wykluczenia w badaniu *PROLONG-9FP* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria selekcji w badaniu *PROLONG-9FP*, Idelvion (albutrepenakog alfa)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chłopcy w wieku 0-11 lat</li> <li>▪ Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl)</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie produktami FIX:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 150 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku 6-11 lat</li> <li>• &gt; 50 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku &lt; 6 lat</li> </ul> </li> <li>▪ Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX w trakcie skryningu lub w wywiadzie (osobistym/rodzinnym)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uczulenie na jakikolwiek produkt FIX lub białka chomika chińskiego</li> <li>▪ Aktywna terapia lekiem wpływającym na układ odpornościowy</li> <li>▪ Liczba komórek CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Aktywność AST lub ALT &gt; 5-krotności górnej granicy normy</li> </ul>

Chorych uwzględnionych w badaniu dzielono na dwie podgrupy – dzieci poniżej 6 roku życia oraz dzieci w wieku 6-11 lat. Pacjenci z pierwszej grupy musieli mieć > 50 dni ekspozycji na wcześniejsze leczenie, natomiast starsze dzieci - > 150 dni ekspozycji. Aby móc brać udział w badaniu, pacjent nie mógł mieć wykrywalnych przeciwciał hamujących aktywność FIX w trakcie skryningu, lub dodatkowego wywiadu osobistego lub rodzinnego w tym kierunku.

Z badania wykluczano pacjentów uczulonych na którykolwiek z dostępnych preparatów FIX, a także na białka chomika chińskiego, którego komórki były wykorzystywane przy produkcji preparatu. Wykluczono również pacjentów otrzymujących terapię immunomodulacyjną, chorych z liczbą komórek CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, oraz pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych w zakresie czynności wątroby – aktywność AST lub ALT powyżej pięciokrotności górnej granicy normy.

Do próby *PROLONG-9FPc* włączano pacjentów, którzy ukończyli badanie *PROLONG-9FP* lub takich, którzy przeszli operację z zastosowaniem rIX-FP, którą nie sklasyfikowano jako nagłą (*nonemergency*; badacze podali, że ostatecznie tą drogą nie włączono żadnego chorego). Pozostałe kryteria były zgodnie z kryteriami próby *PROLONG-9FP*, a dodatkowo wymagano braku tworzenia się formacji przeciwciał hamujących aktywność FIX (*FIX inhibitor formation*) w wywiadzie tak rodzinnym, jak i osobistym.

Z kolei do badania *Oldenburg 2019* włączono retrospektywnie chorych hemofilią B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości) z wybranych niemieckich ośrodków, którzy byli leczeni rIX-FP przez co najmniej 8 tygodni. Włączano tak pacjentów nieleczonych, jak i poddanych terapii FIX, a

w ostatnim przypadku uwzględnienie w analizie wymagało co najmniej 8 tygodni wcześniejszego leczenia.

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania *PROLONG-9FP* oraz podgrupy dzieci w wieku 0-11 lat z próby *Oldenburg 2019* i z tej samej kategorii wiekowej dla badania *PROLONG-9FPc* (publikacja *Kenet 2020*). W badaniu *PROLONG-9FP* uwzględniono 27 chłopców w zakresie wiekowym od 1 do 11 lat, z podobną liczbą chorych w niższej grupie wiekowej (poniżej 6 r. ż.), co w grupie starszych dzieci (6-11 lat): 12 vs 15. Ogółem, średnia wieku chorych uwzględnionych w badaniu wynosiła 5,9 (SD: 2,93) lat. W większości byli to chłopcy rasy białej (w badaniu uwzględniono jedno dziecko rasy czarnej/afroamerykańskiej), głównie z regionu europejskiego (74%). Średnia masa ciała pacjentów uwzględnionych w badaniu wyniosła 24,6 (SD: 10,87) kg. W fazie wydłużonej tego badania, opisaney w próbie *PROLONG-9FPc* dzieci charakteryzowała większa mediana wieku (7 lat [zakres: 2-11]), jak i większa masa ciała, która wynosiła średnio 28,6 (SD: 14,6) kg. Natomiast w próbie *Oldenburg 2019* średni wiek 14 pacjentów w analizowanej podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat wynosił 4,6 (SD: 2,3) lat, a średnia masa ciała 22,6 (12,7) kg.

Zaznaczyć trzeba, że w próbach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc* uwzględniono chorych tylko z hemofilią B umiarkowaną lub ciężką, natomiast w badaniu *Oldenburg 2019* w podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat 64,3% chorych miało ciężką postać choroby, a 35,7% umiarkowaną bądź łagodną.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań *PROLONG-9FP*, *Oldenburg 2019* i *PROLONG-9FPc*, *Idelvion* (albutrepenonakog alfa).

Parametr	<i>PROLONG-9FP</i>			<i>Oldenburg 2019</i>	<i>PROLONG-9FPc</i>
	Pacjenci < 6 r.ż. N = 12	Pacjenci w wieku 6-11 lat N = 15	Ogółem N = 27	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)
<b>Wiek [lata]</b>					
Średnia (SD)	3,2 (1,70)	8,1 (1,41)	5,9 (2,93)	4,6 (2,3); mediana 4,0 (zakres: 2,0- 10,0)	mediana 7,0 (zakres: 2-11)**
<b>Rasa, n (%)</b>					
Biała	11 (91,7%)	15 (100,0%)	26 (96,3%)	bd.	23 (95,2%)
Czarna/Afroamerykanie	1 (8,3%)	0	1 (3,7%)	bd.	1 (4,8%)



Parametr	PROLONG-9FP			Oldenburg 2019	PROLONG-9FPc
	Pacjenci < 6 r.ż. N = 12	Pacjenci w wieku 6-11 lat N = 15	Ogółem N = 27	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)
<b>Masa ciała [kg]</b>					
Średnia (SD)	16,0 (3,81)	31,4 (9,73)	24,6 (10,87)	22,6 (12,7); me- diana 16,5 (zakres: 12,0-48,7)	28,6 (14,6)
<b>Kategorie BMI<sup>^</sup>, n (%)</b>					
Niedowaga	bd.	bd.	4 (16,7%)	bd.	bd.
Waga prawidłowa	bd.	bd.	14 (58,3%)	bd.	bd.
Nadwaga	bd.	bd.	4 (16,7%)	bd.	bd.
Otyłość	bd.	bd.	2 (8,3%)	bd.	bd.
<b>Region geograficzny, n (%)</b>					
Azja Pacyficzna	0	2 (13,3%)	2 (7,4%)	bd.	0***
Europa	9 (75,0%)	11 (73,3%)	20 (74,0%)	bd.	17 (71%*)
Bliski Wschód	2 (16,7%)	2 (13,3%)	4 (14,8%)	bd.	4 (17%*)
Ameryka Północna	1 (8,3%)	0	1 (3,7%)	bd.	1 (4%*)
<b>Wcześniejszy schemat leczenia, n (%)</b>					
Podanie dorażne ( <i>on-de- mand</i> )	1 (8,3%)	2 (13,3%)	3 (11,1%)	4 (28,6%)	bd.
Profilaktyka	11 (91,7%)	13 (86,7%)	24 (88,9%)	6 (42,9%)	bd.
Nieleczeni	0	0	0	4 (28,6%)	bd.
<b>Wcześniejszy preparat FIX, n (%)</b>					
rFIX	10 (83,3%)	11 (73,3%)	21 (77,8%)	9 (64,3%) <sup>^^^</sup>	bd.
pdFIX	2 (16,7%)	4 (26,7%)	6 (22,2%)	1 (7,1%)	bd.
<b>Wcześniejszy schemat profilaktyki, n (%)</b>					
< 2 x w tyg.	1 (9,1%)	3 (23,1%)	4 (16,7%)	bd.	bd.
2 x w tyg.	8 (72,7%)	7 (53,8%)	15 (62,5%) <sup>^^</sup>	bd.	bd.
≥ 3 x w tyg.	2 (18,2%)	1 (7,7%)	3 (12,5%)	bd.	bd.
<b>Wcześniejsze tygodniowe zużycie FIX [IU/kg]</b>					
Średnia (SD)	138,7 (123,83)	80,3 (47,25)	107,1 (93,34)	bd.	bd.
<b>Przeprowadzona operacja<sup>^</sup>, n (%)</b>					
Tak	bd.	bd.	9 (33,3%)	bd.	bd.
<b>Pacjenci z krwawieniem do określonego stawu (tzw. „target joint”), n (%)</b>					
≥ 3 spontaniczne krwawie- nia do tego samego stawu w ciągu 6 miesięcy	2 (16,7%)	1 (6,7%)	3 (11,1%)	bd.	bd.

Parametr	PROLONG-9FP			Oldenburg 2019	PROLONG-9FPc
	Pacjenci < 6 r.ż. N = 12	Pacjenci w wieku 6-11 lat N = 15	Ogółem N = 27	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)
<b>Średnioroczna częstość krwawień ogółem (ABR)</b>					
Średnia (SD)	6,5 (9,98)	7,4 (13,56)	7,0 (11,89)	bd.	bd.
Mediana (IQR)	3,0 (1,0; 4,5)	2,0 (1,0; 6,0)	3,0 (1,0; 6,0)	bd.	bd.
<b>Średnioroczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR)</b>					
Średnia (SD)	2,8 (5,11)	4,9 (11,74)	3,9 (9,18)	bd.	bd.
Mediana (IQR)	0,5 (0,0; 2,5)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)	bd.	bd.
<b>Konieczność zastosowania cewnika centralnego w wywiadzie, n (%)</b>					
Liczba chorych	2 (16,7%)	1 (6,7%)	3 (11,1%)	bd.	bd.
<b>Poziom aktywności fizycznej, n (%)</b>					
Niska ( <i>sedentary active</i> )	0	1 (6,6%)	1 (3,7%)	bd.	bd.
Umiarkowana ( <i>moderately active</i> )	7 (58,3%)	6 (40,0%)	13 (48,1%)	bd.	bd.
Wysoka ( <i>vigorous active</i> )	5 (41,7%)	8 (53,3%)	13 (48,1%)	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* u 7 dzieci w wieku < 6 lat mediana wynosiła 4,0 (zakres: 2-5), a u 17 w wieku ≥ 6 i < 12 lat mediana wynosiła 9,0 (zakres: 6-11);

\*\*\* 2 pacjentów zamieszkiwało Oceanie;

^ dane z publikacji *von Mackensen 2019*;

^^ dodatkowo w publikacji *von Mackensen 2019* podano, że profilaktykę od 2 do < 3 x w tyg. stosowano u 17 (70,8%) chorych;

^^^ nonakog alfa.

W próbie *PROLONG-9FP* większość chorych (88,9%) otrzymywała wcześniej preparaty FIX w ramach rutynowej profilaktyki, a jedynie 3 (11,1%) pacjentów otrzymało lek w schemacie doraźnym. Wcześniejsza profilaktyka była najczęściej prowadzona z dwoma podaniami leku w tygodniu (62,5% chorych), chociaż część pacjentów (16,7%) otrzymywała mniej niż dwa podania na tydzień, a część (12,5%) – trzy lub więcej podań na tydzień – zaznaczyć należy, że u młodszych pacjentów lek podawano częściej niż u starszych (18,2% vs 7,7% podań co najmniej 3 razy na tydzień). Ponad 77% chorych otrzymywało wcześniej rFIX, a około 22% – osoczopochodny FIX (pdFIX). Zużycie preparatów FIX stosowanych u pacjentów wcześniej wyniosło średnio 107,1 (SD: 93,34) IU/kg na tydzień i było wyższe w grupie młodszych chorych (138,7 [123,83] IU/kg) niż w grupie starszych pacjentów w wieku 6-11 lat (80,3 [47,25]). Z kolei w badaniu *Oldenburg 2019* rutynową wcześniejszą profilaktykę FIX otrzymało 6 (42,9%) chorych, a podanie doraźne 4 (28,6%) pacjentów. Pozostałych 4 chorych nie było wcześniej leczonych.

Autorzy badania *PROLONG-9FP* podali, że pomimo uprzednio stosowanego leczenia, u chorych obserwowano epizody krwawień. Ogółem średnioroczna liczba epizodów krwawień wyniosła 7,0 (SD: 11,89),

w tym średnia częstość spontanicznych krwawień (AsBR) wyniosła 3,9 (SD: 9,18). U 3 (11,1%) pacjentów obecne były częste wylewy do jednego stawu (przynajmniej 3 spontaniczne krwawienia do jednego stawu w ciągu 6 miesięcy).

U 3 (11,1%) pacjentów odnotowano stosowanie cewnika w wywiadzie, ale tylko jeden z nich stosował go w trakcie badania. Włączona populacja charakteryzowała się umiarkowaną do wysokiej aktywnością fizyczną (48% dla każdej kategorii), przy czym zaznaczono, że w grupie starszych dzieci około 67% uprawiało regularnie (cotygodniowo) sporty, w tym grę w piłkę nożną.

W publikacji zaznaczono, że u żadnego z włączonych chorych nie stwierdzono wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, lub zakażenia wirusem HIV. W przypadku 12 pacjentów odnotowano w dokumentacji medycznej informacje o genotypie FIX – w większości przypadków stwierdzono punktowe mutacje zmiany sensu, natomiast u jednego pacjenta wykryto mutację (duża delecja, Arg294Stop), o której wiadomo że może wpływać na powstawanie przeciwciał hamujących aktywność FIX.

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *PROLONG-9FP* interwencją stanowiło cotygodniowe podanie preparatu rIX-FP, w ramach profilaktyki krwawień u chłopców do 11 roku życia, z umiarkowaną ciężką lub ciężką hemofilią typu B. Także w próbie *Oldenburg 2019* większość pacjentów w podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat otrzymała rIX-FP w formie profilaktyki i podania cotygodniowego. Z kolei w fazie wydłużonej do badania *PROLONG-9FP*, opisanej w badaniu *PROLONG-9FPc* dzieci w wieku 0-11 lat mogły otrzymać profilaktykę rIX-FP tak co tydzień, jak i co 10 i 14 dni. Podsumowanie interwencji zastosowanych w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis interwencji ocenianej w badaniach *PROLONG-9FP*, *Oldenburg 2019* i *PROLONG-9FPc*, *Idelvion* (albutrepenonakog alfa).

Badanie	Interwencja
<i>PROLONG-9FP</i>	<p><b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 50 IU/kg rIX-FP</p> <p><b>Profilaktyka:</b> cotygodniowa profilaktyka rIX-FP w dawce 35-50 IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza</p> <p>Dodatkowo, w przypadku epizodu krwawienia stosowano dodatkowe podanie rIX-FP w dawce ustalonej indywidualnie, minimalnie 35 IU/kg</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>Oldenburg 2019</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> 85,7% chorych otrzymywała profilaktykę rIX-FP w średniej tygodniowej dawce 45 IU/kg w postaci wlewu dożylnego (8 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 co 3,5 dnia, 1 co 9-11 dni, 1 co 12-13 dni i 1 co 14 dni); część pacjentów otrzymała także rIX-FP jako podanie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia lub okołożabiegowo</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>PROLONG-9FPc</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> Pacjenci z fazy badania zostali przydzieleni do leczenia profilaktycznego rIX-FP w schemacie co 7 (n = 18), co 10 (n = 2) i co 14 (n = 4) dni<sup>^</sup>. W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 25-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg. Po każdym 6-miesięcznym okresie badacz mógł zmienić częstość podawania na podstawie oceny skuteczności, bezpieczeństwa i przestrzegania zaleceń przez pacjenta. Leczenie kontynuowano przez około 30 miesięcy, aby osiągnąć minimalnie 100 dni ekspozycji.</p> <p>Podanie doraźne w epizodach krwawienia następowało w dawce 35-75 IU/kg.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>

<sup>^</sup> ostatecznie w analizach uwzględniono 21 chorych dla podania rIX-FP co 7 dni, 8 pacjentów dla podania co 10 dni i 8 chorych dla podania co 14 dni; aby być uwzględnieni w analizie w danym schemacie pacjenci musieli być nim leczeni przez co najmniej 12 tygodni.

Preparat rIX-FP to rekombinowany czynnik IX krzepnięcia krwi (albutrepenonakog alfa, nazwa handlowa *Idelvion*) połączony z ludzką albuminą, przez co wydłuża się jego utrzymywanie w organizmie, co z kolei przekłada się na możliwość rzadszego podawania i mniejsze zużycie leku. Preparat jest produkowany w komórkach jajnika chomika chińskiego.

W badaniu *PROLONG-9FP* lek dostarczany był w postaci liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu, w jednorazowych fiolkach o zawartości 250, 500, 1000 lub 2000 IU. Roztwór dla dawek 250, 500 oraz 1000 IU sporządzano przy użyciu 2,5 ml wody, a dla dawki 2000 przy użyciu 5 ml wody. Lek podawano w postaci wlewu dożylnego. Na początku tej próby wszyscy pacjenci uczestniczyli w ocenie farmakokinetyki leku, którą wykonywano po pojedynczym podaniu rIX-FP w dawce 50 IU/kg masy ciała. Następnie chorzy otrzymywali lek cotygodniowo, w ramach profilaktyki, w dawce 35-50 IU/kg masy ciała, według decyzji lekarza. Dawka leku mogła być zwiększana lub zmniejszana, w zależności od dotychczasowej skłonności do krwawień, aktywności fizycznej oraz obserwowanej skuteczności klinicznej leczenia, przy zachowaniu tygodniowego odstępu między kolejnymi dawkami. Wszystkie epizody krwawienia występujące w czasie badania były leczone rIX-FP. Dawka w takim leczeniu była ustalana indywidualnie na podstawie profilu pacjenta, wytycznych WFH (*World Federation of Hemophilia*) oraz lokalnych standardów postępowania, ale minimalnie musiała wynosić 35 IU/kg. Zarówno w ramach profilaktyki, jak i w

podaniu w przypadku epizodu krwawienia, lek był administrowany w domu przez samego pacjenta lub jego opiekuna. Każdy epizod krwawienia (wraz z jego przyczyną – spontaniczne, pourazowe lub nieznaną) był odnotowywany przez pacjenta w elektronicznym dzienniku.

W próbie *PROLONG-9FPc*, dzieci z badania *PROLONG-9FP* zostały przydzielone do leczenia profilaktycznego rIX-FP w schemacie co 7, co 10 i co 14 dni. W schemacie cotygodniowym pacjenci otrzymywali dawkę w zakresie 25-50 IU/kg, a w pozostałych w zakresie 50-75 IU/kg. W przypadku epizodów krwawień następowało doraźne podanie rIX-FP w dawce 35-75 IU/kg.

W próbie *Oldenburg 2019* nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat stosowanej interwencji. Dla chorych w wieku 0-11 lat podano, że 85,7% chorych otrzymywało lek jako profilaktykę, zaś 14,3% pacjentów doraźnie. Średnia tygodniowa dawka rIX-FP w ramach leczenia profilaktycznego wynosiła 45 IU/kg i większość pacjentów (67%) otrzymywało ją co 7 dni.

## 5.4 Ocena parametrów farmakokinetycznych

W próbie *PROLONG-9FP* wszyscy pacjenci uczestniczyli w ocenie farmakokinetycznej na początku badania, po pojedynczym podaniu 50 IU/kg rIX-FP, natomiast część pacjentów ( $n = 17$ ) miała wykonane także badanie farmakokinetyczne po podaniu 50 IU/kg dotychczas stosowanego FIX (rFIX lub pdFIX). Ogółem, rFIX stosowało uprzednio 77,8% chorych, natomiast pdFIX 22,2% chorych. Preparaty osoczopochodne mają zwykle lepszy współczynnik odzyskiwania niż preparaty rekombinowane, więc porównując rIX-FP z grupą otrzymującą rFIX lub pdFIX zachowane jest podejście konserwatywne, gdyż lepsze wyniki pdFIX mogą zawyżać efekt w całej porównywanej grupie (*APD Idelvion 2020, Santagostino 2012*). Dzięki temu możliwe było porównanie farmakokinetyki rIX-FP z farmakokinetyką dotychczas stosowanych preparatów FIX. Oceniano 6 parametrów farmakokinetycznych: odzysk przyrostowy (IR) czynnika krzepnięcia, pole pod krzywą stężenia od czasu (AUC), okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ), klirens (CL), objętość dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ ), a także średni czas obecności leku w organizmie (MRT). Szczegółowe definicje poszczególnych parametrów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Wyniki oceny farmakokinetyki zebrano w tabeli poniżej. Dane prezentowano jako średnie wraz z procentowym współczynnikiem zmienności (% CV).

Tabela 12. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP vs FIX, badanie *PROLONG-9FP*.

Parametr	Średnia (% CV)	
	rIX-FP 50 IU/kg	Wcześniejszy FIX 50 IU/kg
<b>Populacja ogółem (N = 27 vs N = 17)</b>		
IR* [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,010 (22,5)	0,738 (26,8)
AUC [IU×h/dl]	4894 (32,0)	888 (46,9)
t <sub>1/2</sub> [h]	91,4 (17,5)	18,6 (33,0)
CL <sup>^</sup> [ml/h/kg]	1,112 (28,2)	6,401 (33,5)
V <sub>ss</sub> <sup>^</sup> [dl/kg]	1,362 (21,8)	1,577 (24,7)
MRT [h]	126,5 (17,1)	26,3 (31,4)
<b>Pacjenci &lt; 6 r. ż. (N = 12 vs N = 8)<sup>^^</sup></b>		
IR* [(IU/dl)/(IU/kg)]	0,951 (21,5)	0,676 (20,7)
AUC [IU×h/dl]	4583 (33,2)	886 (70,1)
t <sub>1/2</sub> [h]	89,6 (12,5)	19,9 (40,3)
CL <sup>^</sup> [ml/h/kg]	1,184 (27,8)	7,158 (39,0)
V <sub>ss</sub> <sup>^</sup> [dl/kg]	1,425 (24,1)	1,765 (24,8)
MRT [h]	122,8 (14,2)	27,7 (40,9)
<b>Pacjenci 6-11 r. ż. (N = 15 vs N = 9)</b>		
IR* [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,060 (22,6)	0,793 (29,3)
AUC [IU×h/dl]	5123 (31,4)	890 (21,3)
t <sub>1/2</sub> [h]	92,8 (20,5)	17,7 (25,6)
CL <sup>^</sup> [ml/h/kg]	1,059 (28,5)	5,812 (23,7)
V <sub>ss</sub> <sup>^</sup> [dl/kg]	1,316 (19,7)	1,431 (20,5)
MRT [h]	129,2 (19,0)	25,2 (21,2)

\* wskaźnik IR był korygowany o aktywność FIX przed podaniem badanej dawki leku;

<sup>^</sup> parametry normalizowane względem masy ciała;

<sup>^^</sup> poza oceną IR, obliczenia wykonywano w nieco mniejszej populacji, N = 11 vs N=7.

Odzysk przyrostowy (IR) określa przyrost aktywności czynnika krzepnięcia krwi w osoczu w odniesieniu do podanych jednostek czynnika, czyli wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększeniu aktywności czynnika krzepnięcia. Wyższe wartości oznaczają, że potrzeba mniejszej dawki preparatu do uzyskania poziomu aktywności czynnika IX chroniącej pacjenta przed krwawieniem. Wśród chorych otrzymujących rIX-FP parametr IR wyniósł 1,010 (% CV: 22,5), czyli był wyższy o ponad 36% niż w przypadku zastosowania dotychczasowych FIX: 0,738 (% CV: 26,8). Oznacza to, że preparat rIX-FP może osiągać podobną skuteczność co preparaty FIX przy niższej dawce.

Preparat czynnika IX związanego z albuminą utrzymywał się w organizmie znacznie dłużej niż preparaty niezwiązane – okres półtrwania oraz średni czas obecności leku w organizmie były znacznie dłuższe w

przypadku rIX-FP w porównaniu do FIX. Okres półtrwania był dłuższy o 73 godziny dla rIX-FP: 91,4 (% CV: 17,5) godziny vs 18,6 (% CV: 33,0) godzin, natomiast MRT o około 100 godzin: 126,5 (% CV: 17,1) godzin vs 26,3 (% CV: 31,4) godzin. Szybkość usuwania preparatów FIX z organizmu była około 6-krotnie wyższa, niż preparatu rIX-FP: klirens dla obu tych leków wynosił odpowiednio 6,401 (% CV: 33,5) ml/h/kg vs 1,112 (% CV: 28,2) ml/h/kg. Dłuższy czas półtrwania oraz mniejszy klirens wpływał na całkowitą ekspozycję na lek: AUC dla preparatu rIX-FP wyniosła 4894 (% CV: 32,0) IU×h/dl w porównaniu do 888 (% CV: 46,9) IU×h/dl dla leków FIX, w przypadku rIX-FP była więc ponad 5-krotnie większa. Objętość dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ ) była niższa w przypadku rIX-FP, stanowiąc około 87% wartości odnotowanej dla FIX: 1,362 (% CV: 21,8) vs 1,577 (% CV: 24,7) dl/kg, co oznacza, że przy tej samej objętości podania, około 13% więcej leku rIX-FP pozostaje w osoczu, w porównaniu do FIX.

## 5.5 Skuteczność kliniczna

### 5.5.1 Epizody krwawień

W badaniu *PROLONG-9FP* przedstawiono informacje odnośnie średniorocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*). Średnioroczną częstość krwawień obliczano według wzoru: (liczba epizodów/liczba dni obserwacji) pomnożone przez 365,25. Zaprezentowano wynik dla ABR ogółem, a także ABR dla krwotoków do stawów. Krwotoki dzielono na dwie grupy: spontaniczne (bez wyraźnej przyczyny zewnętrznej) oraz krwotoki powstałe w wyniku urazu. Średnioroczną częstość występowania spontanicznych krwotoków przedstawiono osobno (AsBR), podano również informacje odnośnie liczby oraz odsetka pacjentów z przynajmniej 1 epizodem spontanicznego krwotoku. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo, dla ABR oraz AsBR zestawiono w tabelce wyniki odnotowane w ciągu roku poprzedzającego badanie, czyli podczas stosowania dotychczasowych preparatów FIX.

Tabela 13. Ocena średniorocznej częstości krwawień, rIX-FP, badanie *PROLONG-9FP*.

Oceniany parametr	Ogółem (N = 27)	<6 r.ż. (N = 12)	6-11 r.ż. (N = 15)
Pacjenci z ≥ 1 spontanicznym epizodem krwawienia, n (%)	13 (48,1%)	4 (33,3%)	9 (60,0%)
Mediana okresu leczenia (IQR)	382 (330,0; 4690,0)	356 (313,0; 373,5)	456 (361,0; 492,0)
AsBR, mediana (IQR)	0,00 (0,00; 0,91)	0,00 (0,00; 0,00)	0,78 (0,00; 1,99)
	Uprzednio: 0,0 (0,0; 2,0)	Uprzednio: 0,5 (0,0; 2,5)	Uprzednio: 0,0 (0,0; 2,0)
	Uprzednio, średnia: 3,9 (SD: 9,18)	Uprzednio, średnia: 2,8 (SD: 5,11)	Uprzednio, średnia: 3,9 (SD: 9,18)

Oceniany parametr	Ogółem (N = 27)	<6 r.ż. (N = 12)	6-11 r.ż. (N = 15)
AsBR, częstość (95% CI) <sup>^^</sup>	0,56 (0,32; 1,00)	0,09 (0,01; 0,58)	0,86 (0,49; 1,51)
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	0,99 (0,00; 2,33)	0,50 (0,00; 1,45)	1,13 (0,00; 2,36)
ABR, krwotok do stawu, częstość (95% CI) <sup>^^</sup>	1,44 (0,89; 2,33)	1,18 (0,50; 2,82)	1,60 (0,91; 2,84)
ABR ogółem, mediana (IQR)	3,12 (0,91; 5,91) Uprzednio: 3,0 (1,0; 6,0) Uprzednio, średnia: 7,0 (SD: 11,89)	2,64 (2,00; 6,48) Uprzednio: 3,0 (1,0; 4,5) Uprzednio, średnia: 6,5 (9,98)	3,39 (0,76; 5,91) Uprzednio: 2,0 (1,0; 6,0) Uprzednio, średnia: 7,4 (SD: 13,56)
ABR ogółem, częstość (95% CI) <sup>^^</sup>	3,69 (2,65; 5,13)	4,09 (2,66; 6,28)	3,44 (2,13; 5,54)

<sup>^</sup> dane z okresu 12 miesięcy poprzedzających badanie;

<sup>^^</sup> częstość wraz z przedziałem ufności obliczono w modelu statystycznym, przy założeniu rozkładu Poisson'a.

Spontaniczne epizody krwawienia wystąpiły u prawie połowy pacjentów ocenianych w badaniu, 13 (48,1%), przy czym znacznie częściej występowały u dzieci w wieku 6-11 lat (60,0%) niż u dzieci poniżej 6 roku życia (33,3%). Średnioroczna częstość występowania tego typu krwawień ogółem wyniosła 0,56 (95% CI: 0,32; 1,00), i była wyższa u pacjentów w wieku 6-11 lat, 0,86 (95% CI: 0,49; 1,51), niż u pacjentów poniżej 6 roku życia, 0,09 (95% CI: 0,01; 0,58). Obserwowano więc znaczne zmniejszenie częstości AsBR, która w ciągu roku przed rozpoczęciem badania wynosiła średnio 3,9 (SD: 9,18) zdarzeń w całej analizowanej grupie.

W całej analizowanej populacji chorych średnioroczna częstość występowania krwotoków do stawu wynosiła 1,44 (95% CI: 0,89; 2,33). Mediana liczby krwotoków do stawów wyniosła 0,99 (IQR: 0,00; 2,33), natomiast ogólnej liczby krwotoków 3,12 (IQR: 0,91; 5,91).

Ogólna częstość epizodów krwawienia w badaniu *PROLONG-9FP* wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65; 5,13) – odnotowano więc niemal dwukrotne zmniejszenie częstości krwawień, która przed badaniem wyniosła średnio 7,0 (SD: 11,89) zdarzeń/rok. Informacje o średniej ABR (które obliczano jako liczbę zgłoszonych zdarzeń krwawień podzieloną przez liczbę miesięcy w wyszczególnionym okresie raportowania [od 8 tygodni do 12 miesięcy], a następnie pomnożoną przez 12) dla dzieci w wieku 0-11 lat odnaleziono również w próbie *Oldenburg 2019* (przedstawiono dane dla pacjentów leczonych co najmniej 8 tygodni rIX-FP), gdzie wynosiła ona dla 3 pacjentów stosujących profilaktykę rIX-FP co 7 dni 0,2 (SD: 0,6), a dla 4 pacjentów bez względu na częstość podawania rIX-FP 0,8 (SD: 1,0) (odpowiednio w tych podgrupach odnotowano po 1 i 2 chorych, u których w ogólnie nie odnotowano krwawień). W podgrupie tych 4 analizowanych chorych bez względu na częstość podawania rIX-FP podczas wcześniejszego leczenia FIX



średnia ABR wynosiła 0,8 (SD: 0,6) (u jednego z tych chorych nie odnotowano żadnych krwawień), a u 3 pacjentów leczonych wcześniej nonakogiem alfa 1,1 (SD: 0,2) (u wszystkich odnotowano krwawienia).

W próbie *PROLONG-9FP* w przypadku 3 (11,1%) chorych, którzy uprzednio otrzymywali tylko leczenie doraźnie, AsBR uległa widocznej poprawie w trakcie rutynowej profilaktyki rIX-FP, w porównaniu do liczby epizodów krwawienia zgłaszanych w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Podobne zmniejszenie (85-94%) obserwowano ogółem dla ABR w porównaniu do uprzedniego leczenia doraźnego. Pomimo to, częstość występowania epizodów krwawień była wyższa pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie doraźne niż u chorych, którzy przed badaniem otrzymywali leczenie profilaktyczne.

Ponadto w badaniu *PROLONG-9FP* przedstawiono szczegółową charakterystykę epizodów krwawień u chorych. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka epizodów krwawień, badanie *PROLONG-9FP*.

Oceniany parametr	Ogółem (N = 27)	<6 r.ż. (N = 12)	6-11 r.ż. (N = 15)
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	23 (85,2%*)	11 (91,7%*)	12 (80,0%*)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	106	45	61
<b>Rodzaj epizodów, n (%)</b>			
Spontaniczne	16 (15,1%)	1 (2,2%)	15 (24,6%)
Pourazowe	73 (68,9%)	38 (84,4%)	35 (57,4%)
Pooperacyjne	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)
Nieznany	16 (15,1%)	6 (13,3%)	10 (16,4%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie badania *PROLONG-9FP* odnotowano łącznie 106 epizodów (łagodnych lub umiarkowanych) krwawień, które wymagały leczenia, u 23 (85,2%) chorych. Wśród tych epizodów przeważały krwawienia wywołane urazem (68,9% wszystkich krwawień), natomiast krwawienia spontaniczne występowały u około 15% pacjentów. Zaznaczyć należy, że wśród dzieci poniżej 6 roku życia dominowały krwawienia związane z urazami (84,4%) i występowały one częściej niż w grupie 6-11 lat (57,4%), z kolei krwawienia spontaniczne częściej występowały u pacjentów w wieku 6-11 lat (24,6%) przy niewielkim odsetku w grupie < 6 roku życia (2,2%). Wśród epizodów krwawień odnotowano tylko jedno wynikające z zabiegu operacyjnego, natomiast w przypadku około 15% krwawień nie określono jego typu.

Wszystkie odnotowane krwawienia spontaniczne wystąpiły przynajmniej 72 godziny po ostatnio otrzymanej dawce profilaktycznej leku, z większością krwawień występujących po 144 godzinach. Tylko jeden

pacjent miał dwa krwawienia do tego samego stawu, ale żaden z ocenianych pacjentów nie wytworzył tzw. „target joint”, czyli stawu do którego odnotowano by przynajmniej trzy krwawienia w ciągu pół roku. Ponadto u 3 (11,1%) chorych (w wieku 3, 5 oraz 6 lat), którzy wytworzyli „target joint” podczas wcześniejszej terapii, stan ten uległ poprawie w trakcie terapii rIX-FP. Dwoje z tych pacjentów miało AsBR wynoszącą 0,0, natomiast u trzeciego AsBR wyniosła 0,99, bez spontanicznych krwawień do stawu „target joint” w ciągu 12 miesięcy w trakcie badania. U 9 (33%) pacjentów odnotowano ponadto 22 niewielkie epizody krwawienia, które nie wymagały żadnej interwencji – 12 z nich to były krwotoki z nosa, natomiast pozostałe 10 było niewielkimi krwotokami do mięśni lub stawów.

### 5.5.2 Powodzenie leczenia

Powodzenie leczenia definiowano w badaniu jako uzyskanie zatrzymania krwawienia (uzyskanie hemostazy) przy użyciu maksymalnie 2 iniekcji – za istotny wynik przyjęto prawdopodobieństwo uzyskania tak zdefiniowanego powodzenia (tzn. odsetek epizodów, które udało się zatrzymać taką liczbą iniekcji) wynoszące nie mniej niż 85%, przy wartości dolnej granicy oszacowanego przedziału ufności większej niż 80%. Uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Liczba iniekcji rIX-FP koniecznych do uzyskania hemostazy, badanie *PROLONG-9FP*.

Oceniany parametr	Ogółem (N = 27)	<6 r.ż. (N = 12)	6-11 r.ż. (N = 15)
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	23 (85,2%*)	11 (91,7%*)	12 (80,0%*)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	106	45	61
<b>Liczba epizodów krwawienia, których zatrzymanie wymagało określonej liczby iniekcji, n (%)</b>			
1 iniekcja	94 (88,7%)	40 (88,9%)	54 (88,5%)
2 iniekcje	9 (8,5%)	5 (11,1%)	4 (6,6%)
>2 iniekcje	3 (2,8%)	0 (0,0%)	3 (4,9%)
1 lub 2 iniekcje	103 (97,2%)	45 (100%)	58 (95,1%)
Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia (95% CI)	97,2% (92,0; 99,0)	–	95,1% (86,7; 98,3)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość epizodów krwawień ustępowała już po podaniu 1 iniekcji rIX-FP (88,7%), natomiast więcej niż 2 iniekcje potrzebne były w 2,8% epizodów. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, zdefiniowane jako zatrzymanie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP było wysokie i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0; 99,0) – ponieważ dolna granica przedziału ufności wynosiła więcej niż 80%, uznano powodzenie leczenia preparatu rIX-FP za istotny wynik. Wśród dzieci poniżej 6 r. ż. wszystkie epizody krwawienia

zostały zatrzymane przy pomocy 1 lub 2 dawek leku, natomiast wśród dzieci starszych prawdopodobieństwo powodzenia leczenia wyniosło 95,1% (86,7%; 98,3%).

### 5.5.3 Odpowiedź hemostatyczna

W badaniu *PROLONG-9FP* przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi hemostatycznej – subiektywnego punktu końcowego ocenianego przez lekarza prowadzącego leczenie, odzwierciedlającego odpowiedź pacjenta na leczenie łagodnych lub umiarkowanych epizodów krwawienia. Odpowiedź określano w czterech kategoriach:

- odpowiedź bardzo dobra – ustąpienie bólu i/lub jednoznaczna poprawa obiektywnych objawów krwawienia po około 24 godzinach od pierwszego wstrzyknięcia leku, bez konieczności stosowania kolejnych dawek w celu powstrzymania krwawienia;
- odpowiedź dobra – ustąpienie bólu i/lub poprawa objawów krwawienia po około 24 godzinach od podania pierwszej dawki leku, ale z koniecznością podania kolejnej dawki w celu całkowitego powstrzymania krwawienia;
- odpowiedź umiarkowana – prawdopodobny korzystny efekt, lub zaobserwowana lekka poprawa po około 24 godzinach od podania pierwszej dawki leku, ale z koniecznością podania więcej niż 2 kolejnych dawek by uzyskać hemostazę;
- odpowiedź słaba lub jej brak – brak poprawy, lub pogorszenie po około 24 godzinach od podania pierwszej dawki leku, z koniecznością zastosowania innych produktów FIX lub osocza, by uzyskać hemostazę.

Odpowiedź wyrażano przez liczbę epizodów krwawień spełniających określone kryteria wraz z ich udziałem w całkowitej liczbie epizodów krwawień – wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rIX-FP, badanie *PROLONG-9FP*.

Oceniany parametr	Ogółem (N = 27)	<6 r.ż. (N = 12)	6-11 r.ż. (N = 15)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	104 <sup>^</sup>	43	61
Odpowiedź bardzo dobra	78 (75,0%)	36 (83,7%)	42 (68,9%)
Odpowiedź dobra	22 (21,2%)	6 (14,0%)	16 (26,2%)
Odpowiedź umiarkowana	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)
Słaba odpowiedź lub jej brak	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Brak danych	3 (2,9%)	1 (2,3%)	2 (3,3%)

<sup>^</sup> epizody o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

W całej badanej grupie pacjentów w przypadku większości epizodów krwawienia wykazano bardzo dobrą odpowiedź po podaniu rIX-FP, dotyczyło to 78 (75%) epizodów krwawień – podobny trend obserwowano w podgrupie dzieci poniżej 6 roku życia (83,7% krwawień) oraz w podgrupie dzieci w wieku 6-11 lat (68,9% krwawień). W większości pozostałych przypadków krwawień obserwowano dobrą odpowiedź (21,2% krwawień w całej badanej grupie), natomiast odpowiedź umiarkowana została stwierdzona tylko dla 1 (1%) epizodu krwawienia. Nie odnotowano przypadków słabej odpowiedzi lub jej braku, przy czym dla 3 (2,9%) epizodów krwawień nie oceniono odpowiedzi na stosowane leczenie.

#### 5.5.4 Podanie okołozabiegowe rIX-FP

W badaniu *PROLONG-9FP* podano, że 2 (7,4%) pacjentów miało zabieg chirurgiczny celem ekstrakcji zębów. Pierwszy z nich (8 lat) miał usuwane cztery, natomiast drugi (9 lat) dwa zęby. Pacjenci otrzymali przed zabiegiem pojedynczą dawkę 40-50 IU/kg rIX-FP, nie potrzebowali kolejnych dawek w trakcie zabiegu, a po zabiegu wrócili do cotygodniowej profilaktyki rIX-FP (w dawce 50-60 IU/kg) w ciągu tygodnia. U jednego pacjenta, po zabiegu zastosowano dawkę podtrzymującą rIX-FP 32 IU/kg w piątym dniu po ekstrakcji. Po zabiegu nie odnotowano żadnych krwiaków lub krwawień, a leczenie było ocenione jako dobre lub bardzo dobre.

W trakcie trwania badania wykonano jeszcze 5 drobnych zabiegów (3 wypełnienia zęba, leczenie kanałowe oraz wstawienie płytki dentystycznej) – w przypadku tych zabiegów nie stosowano dodatkowych dawek leku poza prowadzoną profilaktyką i dodatkowe leczenie po zabiegu nie było konieczne.

Dodatkowo w publikacji *Négrier 2016* podano informacje o jednym dziecku, które w ramach fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, opisanej w badaniu *PROLONG-9FPc* w wieku 5 lat przeszło zabieg wycięcia zmiany barwnikowej. Odpowiedź hemostatyczną na podanie okołozabiegowe rIX-FP badacze ocenili u niego jako bardzo dobrą. W publikacji *Curtin 2020* podano, że mediana dawki okołozabiegowej (przed, w trakcie i okresie pooperacyjnym) u tego pacjenta wyniosła 192,5 IU/kg.

#### 5.5.5 Zużycie leku

W trakcie badania *PROLONG-9FP* uczestnicy utrzymywali przepisany cotygodniowy schemat leczenia bez zmian odstępu między kolejnymi dawkami. Średnie tygodniowe zużycie leku wyniosło 47 IU/kg (w doniesieniu *Escobar 2017* przedstawiono dokładniejszą wartość, 47,2 IU/kg) i było ponad dwukrotnie (2,27 razy) mniejsze niż średnie tygodniowe zużycie odnotowane w przypadku wcześniej stosowanych FIX (107,1 IU/kg). Mediana tygodniowego zużycia rIX-FP wyniosła 47,2 (IQR: 40,6; 55,8) IU/kg. Dla

wcześniejszego zużycia rIX-FP (*Escobar 2017*) oraz FIX przedstawiono również dane w podziale na grupy wiekowe pacjentów – wśród chorych < 6 r. ż. zużycie FIX było 1,7 razy wyższe niż u chorych w wieku 6-11 lat: 138,7 (SD: 123,83) vs 80,3 (SD: 47,25), przy czym zużycie rIX-FP utrzymywało się na podobnym poziomie: 49,1 vs 45,6 IU/kg.

W publikacji *Gill 2019* podano dodatkowo informacje o aktywności FIX po podaniu rIX-FP zarówno w stanie równowagi (*steady-state*, który definiowano jako pomiar przed trzecią kolejną dawką rIX-FP w schemacie podawania co 14 dni lub przed czwartą dawką w schemacie cotygodniowym), jak i jej najniższą wartość „*trough*”, a więc przed podaniem kolejnej dawki leku. Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs FIX, badanie *PROLONG-9FP*.

Parametr	Podanie co 7 dni <sup>^</sup>			
	25-40 IU/kg	35-50 IU/kg	40-55 IU/kg	Wszystkie dawki
<b>Aktywność FIX w stanie równowagi (<i>steady-state</i>; %)</b>				
Liczba chorych (liczba pomiarów)	6 (13)	16 (27)	17 (30)	23 (55)
Średnia (SD)	11,02 (4,09)	12,80 (4,17)	12,59 (4,27)	12,15 (4,15)
Mediana (zakres)	11,50 (3,2-17,5)	13,10 (5,0-24,1)	12,60 (5,0-24,1)	12,90 (0,7-24,1)
<b>Najniższa aktywność FIX (<i>trough</i>; %)</b>				
Liczba chorych (liczba pomiarów)	8 (18)	19 (41)	19 (43)	25 (74)
Średnia (SD)	10,39 (4,12)	12,40 (4,36)	12,57 (4,41)	12,11 (4,40)
Mediana (zakres)	10,50 (3,2-17,5)	11,70 (5,0-24,1)	12,10 (5,0-24,1)	12,30 (0,7-24,1)

<sup>^</sup> w publikacji *Gill 2019* w tabeli 1 podano, że dla dzieci są również wartości dla podania co 14 dni – uznano to za błąd, gdyż w badaniu *PROLONG-9FP* dzieci mogły otrzymywać rIX-FP tylko co 7 dni. Przedstawione informacje dla podania co 14 dni musiały dotyczyć badania *PROLONG-9FPb* i dlatego opisano je w rozdziale dotyczącym mieszanej populacji.

16 pacjentów otrzymało w ramach profilaktyki dawkę 35-50 IU/kg co tydzień, przy średniej dawce 43,8 IU/kg i średniej aktywności FIX w stanie równowagi wynoszącej 12,80%. Średnia najniższa aktywność FIX była w tej podgrupie podobna i wynosiła 12,40%. Dla wszystkich dawek odnotowano, że 97,9% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie > 5%. Ponadto w publikacji *Kenet 2016* podano, że mediana najniższej odnotowanej aktywności FIX po podaniu rIX-FP wyniosła 13,4 (IQR: 10,3; 17,5) IU/dl w podgrupie pacjentów otrzymujących co tydzień dawkę 35-50 IU/kg.

Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Santagostino 2017* przedstawiono informacje o przestrzeganiu przepisanej terapii (*treatment adherence*) przez pacjentów biorących udział w badaniu *PROLONG-*

9FP – ogółem było ono wysokie (97,9%) i zbliżone w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku (< 6 lat oraz 6-11 lat).

Z kolei w próbie *Oldenburg 2019* podano tylko, że w podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat średnia tygodniowa dawka rIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91; n = 12). Zużycie to było o około połowę mniejsze niż dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg (zakres: 57-136, n = 5) i 83,5 IU/kg (n = 1). Biorąc pod uwagę tylko pacjentów z danymi dla zużycia wcześniejszych FIX (n = 6) było podobnie: średnia tygodniowa dawka rIX-FP wyniosła 51,1 IU/kg względem 92,4 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX.

Informacje o zużyciu rIX-FP w trakcie badań oraz o wcześniejszym zużyciu FIX zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 18. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs FIX, badania *PROLONG-9FP* i *Oldenburg 2019*.

Badanie	Oceniany parametr	rIX-FP	Wcześniejszy FIX
<i>PROLONG-9FP</i>	Średnie tygodniowe zużycie leku (SD) [IU/kg]	47,2 (bd.) Mediana: 47,2 (IQR: 40,6; 55,8)	107,1 (93,34) – ogółem 138,7 (123,83) – < 6 r. ż. 80,3 (47,25) – 6-11 lat
<i>Oldenburg 2019</i>	Średnie tygodniowe zużycie leku (zakres) [IU/kg]^a	45,0 (29-91)	94,2 (57-136) – rFIX 83,5 – pdFIX

<sup>a</sup> podano informacje uwzględniając dla rIX-FP 12 pacjentów, dla rFIX 5 chorych, a dla pdFIX 1 pacjenta; uwzględniając tylko pacjentów z danymi na temat zużycia wcześniejszych FIX średnie tygodniowe zużycie rIX-FP wynosiło 43,2 IU/kg vs 94,2 IU/kg dla rFIX (n = 5) i 90,9 IU/kg vs 83,5 IU/kg vs pdFIX (n = 1) oraz 51,1 IU/kg vs 92,4 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX.

### 5.5.6 Jakość życia

Informacje odnośnie oceny jakości życia wśród pacjentów z badania *PROLONG-9FP* odnaleziono w publikacji *von Mackensen 2019*. Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza HAEMO-QOL, natomiast opiekunowie wypełniali kwestionariusz oceniający satysfakcję z leczenia (HEMO-SAT<sub>p</sub>). Wyniki obu kwestionariuszy mieściły się w zakresie 0-100 punktów, mniejszy wynik oznaczał poprawę jakości życia lub satysfakcji z leczenia. Minimalna znacząca zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej została wyznaczona przy pomocy wielkości efektu Cohen'a (oznaczanego literą d). Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej d = 0,2 oznaczała mały efekt, d = 0,5 średni, natomiast d = 0,8 – znaczny efekt. Autorzy podali, że średni okres trwania badania dla pacjentów z danymi na temat jakości życia (wyjściowymi i na końcu próby) wynosił 451,7 (SD: 75,82) dnia, a dla ich opiekunów 425,7 (SD: 81,19) dnia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza HAEMO-QOL, w podziale na dwie grupy wiekowe – chorzy w wieku 4-7 lat i 8-12 lat.

Tabela 19. Ocena jakości życia pacjentów, badanie *PROLONG-9FP*.

Domeny kwestionariusza HAEMO-QOL	Średnia punktacja wyjściowa (SD)	Średnia punktacja na końcu badania (SD)	Średnia zmiana (SD)	Próg odpowiedzi (0,5 × wyjściowa wartość SD)	Odsetek odpowiedzi dających na końcu badania (%)	Wielkość efektu Cohen'a (d) <sup>^</sup>
<b>Pacjenci 4-7 lat (N = 12; dla oceny na końcu badania N = 10)</b>						
zdrowie fizyczne	21,9 (19,31)	8,8 ± (15,65)	-11,3 (19,94)	9,7	60,0%	-0,547
samopoczucie	13,9 (19,89)	25,0 ± (27,50)	8,3 (26,35)	9,9	20,0%	0,401
stosunek do otoczenia	10,4 (16,71)	10,0 (24,15)	0 (31,18)	8,4	20,0%	d  ≤ 0,2
rodzina	26,1 (20,50)	27,5 (20,24)	2,5 (24,86)	10,3	30,0%	d  ≤ 0,2
przyjaciele	12,5 (22,61)	10,0 (21,08)	-5,0 (36,89)	11,3	30,0%	-0,207
inni ludzie	14,6 (22,51)	15,0 (21,08)	-2,5 (34,26)	11,3	30,0%	d  ≤ 0,2
sport oraz szkoła	13,0 (18,21)	20,8 (29,21)	6,3 (37,73)	9,1	37,5%	0,333
ocena leczenia	20,5 (21,85)	30,6 (24,30)	11,1 (25,34)	10,9	11,1%	0,533
<b>ogółem</b>	17,1 (12,30)	20,6 (14,14)	2,9 (21,38)	6,2	33,3%	0,213
<b>Pacjenci 8-12 lat (N = 8; dla oceny na końcu badania N = 7)</b>						
zdrowie fizyczne	23,2 (17,81)	12,8 (12,35)	-11,7 (23,30)	8,9	42,9%	-0,623
samopoczucie	24,6 (33,03)	12,1 (8,09)	-15,0 (33,91)	16,5	28,6%	-0,429
stosunek do otoczenia	22,7 (21,77)	10,9 (8,27)	-10,1 (20,01)	10,9	42,9%	-0,441
rodzina	39,4 (21,29)	23,2 (22,85)	-13,9 (22,07)	10,6	57,1%	-0,634
przyjaciele	43,8 (33,0)	38,4 (31,75)	0,9 (18,55)	16,5	14,3%	d  ≤ 0,2
wsparcie	47,7 (31,86)	33,0 (34,93)	-12,5 (14,88)	15,9	42,9%	-0,370
inni ludzie	14,1 (15,42)	7,7 (13,91)	-8,3 (15,78)	7,7	57,1%	-0,538
sport oraz szkoła	28,9 (16,26)	19,2 (21,0)	-8,9 (19,05)	8,1	57,1%	-0,513
radzenie sobie z przeciwnościami	29,5 (13,86)	19,4 (16,61)	-9,7 (19,96)	6,9	57,1%	-0,649
ocena leczenia	8,9 (11,45)	11,2 (14,05)	2,0 (6,47)	5,7	57,1%	d  ≤ 0,2
<b>ogółem</b>	26,2 (6,32)	17,0 (4,49)	-8,3 (8,38)	3,2	71,4%	-1,302

<sup>^</sup> w publikacji na wykresach przedstawiono jedynie wielkość efektu (d) > 0,2.

Dzieci oceniane w ramach badania *PROLONG-9FP* zgłaszały wyjściowo dobrą jakość życia, uzyskując średnio 17,01 (SD 20,3) punktów w grupie 4-7 lat, oraz 26,2 (SD: 6,32) w grupie 8-12 lat. Po zastosowaniu profilaktyki rIX-FP w pierwszej grupie odnotowano średnią wielkość efektu dla domen kwestionariusza oceniających „zdrowie fizyczne”, gdzie stwierdzono poprawę (d = -0,547) oraz „leczenie”, gdzie odnotowano pogorszenie (d = 0,533). Z kolei w drugiej grupie wiekowej pacjentów średnią i znaczną wielkość efektu stwierdzono dla większości domen – największą poprawę zaobserwowano dla domeny „radzenie sobie z przeciwnościami” (d = -0,649), „rodzina” (d = -0,634) i „zdrowie fizyczne” (d = -0,623).

W badaniu oceniono także odsetek chorych określonych jako „odpowiadający” (*responders*), czyli chorych lub ich opiekunów, u których stwierdzono średnią poprawę wyniku HAEMO-QOL lub HEMO-SAT<sub>p</sub> na końcu badania większą niż połowa odchylenia standardowego dla wartości wyjściowej. U pacjentów młodszych najwięcej odpowiadających odnotowano w ocenie „zdrowia fizycznego” (60%), a najmniej w ocenie „leczenia” (11,1%). U dzieci starszych najwięcej chorych odpowiadających dotyczyło ogólnego wyniku (71,4%), a więcej niż 50% odpowiadających odnotowano dla domen „rodzina”, „sport oraz szkoła”, „radzenie sobie z przeciwnościami” oraz „inni ludzie”. Najmniejsza liczba osób z odpowiedzią dotyczyła domeny „ocena leczenia” i „przyjaciele”.

Kolejna tabela przedstawia informacje o satysfakcji z leczenia wg opiekunów z użyciem kwestionariusza HEMO-SAT<sub>p</sub>.

Tabela 20. Ocena satysfakcji z leczenia wg opiekunów, badanie *PROLONG-9FP*.

Domeny kwestionariusza HEMO-SAT <sub>p</sub>	Średnia punktacja wyjściowa (SD); N = 23	Średnia punktacja na końcu badania (SD); N = 23	Średnia zmiana (SD)	Próg odpowiedzi (0,5 × wyjściowa wartość SD)	Odsetek odpowiadających (%)	Wielkość efektu Cohen’a (d) <sup>^</sup>
łatwość i wygoda prowadzenia terapii	25,5 (18,17)	22,2 (14,01)	-3,3 (14,90)	9,1	43,5%	d  ≤ 0,2
skuteczność	14,9 (16,52)	11,8 (11,69)	-3,3 (14,90)	8,3	30,4%	d  ≤ 0,2
obciążenie	22,7 (22,23)	15,2 (14,58)	-7,5 (15,36)	11,1	34,8%	-0,338
kontakt ze specjalistą	3,1 (6,31)	5,7 (9,12)	2,6 (10,11)	3,2	21,7%	0,419
ocena ośrodka	2,2 (5,40)	2,6 (6,19)	0,4 (7,67)	2,7	13,0%	d  ≤ 0,2
ogólna satysfakcja z leczenia	8,7 (11,58)	5,4 (9,10)	-3,3 (14,21)	5,8	34,8%	-0,282
<b>ogółem</b>	14,5 (11,21)	12,6 (8,89)	-1,9 (10,49)	5,6	34,8%	d  ≤ 0,2

<sup>^</sup> w publikacji na wykresach przedstawiono jedynie wielkość efektu (d) > 0,2.

Satysfakcja z prowadzonego leczenia była wyjściowo wysoka wśród opiekunów dzieci – wynik kwestionariusza wyniósł średnio 14,45 (SD: 11,2) punktów. Jeszcze wyższa była po zastosowaniu profilaktyki rIX-FP (12,6 [SD: 8,89] punktu). Dla większości domen kwestionariusza HEMO-SAT<sub>p</sub> odnotowano niski efekt Cohen’a (|d| ≤ 0,2). Największą poprawę zaobserwowano odnośnie domeny oceniającej „obciążenie”, mniejszą w przypadku oceny ogólnej satysfakcji z leczenia, natomiast w obrębie kontaktu ze specjalistą stwierdzono pogorszenie. Ogółem 34,8% opiekunów uznano za odpowiadających dla ogólnego wyniku kwestionariusza HEMO-SAT<sub>p</sub>, z kolei największy odsetek z odpowiedzią odnotowano dla domeny oceniającej łatwość i wygodę prowadzenia terapii, co autorzy powiązali z mniejszą częstością podawania analizowanego leku (raz na tydzień). Najniższy odsetek odpowiadających występował w przypadku oceny ośrodka prowadzącego terapię.



### 5.5.6.1 Ocena skuteczności w podgrupie pacjentów poddanych ocenie jakości życia

Dodatkowo w publikacji *von Mackensen 2019* przedstawiono informacje na temat skuteczności oraz oceny kluczowych socjalno-demograficznych parametrów w podgrupie pacjentów poddanych analizie jakości życia (17 chorych, dla których były dostępne dane zarówno wyjściowe, jak i na końcu badania). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena skuteczności oraz kluczowych socjalno-demograficznych parametrów, badanie *PRO-LONG-9FP*.

Parametr	Wartość wyjściowa (N = 17)	Wartość na końcu badania (N = 17)
ABR, średnia (SD)	6,5 (12,06)*	3,5 (3,16)
AsBR, średnia (SD)	2,9 (8,51)*	0,6 (0,85)
ABR, krwotok do stawu, średnia (SD)	bd.	1,4 (1,58)
Krwawienie do określonego stawu, n (%) <sup>^</sup>	2 (11,8%)	0 (0%)
Liczba chorych bez opuszczonych dni szkolnych z powodu hemofilii, n (%) <sup>^^</sup>	12 (70,6%)	16 (94,1%)
Liczba opiekunów bez opuszczonych dni w pracy z powodu opieki nad chorymi, n (%) <sup>^^</sup>	14 (82,4%)	16 (94,1%)
Liczba chorych bez opuszczonych aktywności życiowych z powodu hemofilii, n (%) <sup>^^</sup>	14 (82,4%)	16 (94,1%)
Liczba opiekunów bez opuszczonych istotnych aktywności życiowych z powodu opieki nad chorymi, n (%) <sup>^^</sup>	15 (88,2%)	16 (94,1%)
Liczba chorych z średnim/wysokim (vigorous) poziomem fizycznej aktywności, n (%)	16 (94,1%)	16 (94,1%)

\* epizodu krwawień w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania;

<sup>^</sup> zdefiniowane jako trzy spontaniczne krwawienia do tego samego stawu w ciągu 6 miesięcy;

<sup>^^</sup> w ciągu 30 wcześniejszych dni.

Dane wskazują, że po zastosowaniu profilaktyki rIX-FP odsetek chorych nieopuszczających dni w szkole z powodu hemofilii w ciągu 30 dni przed wykonaniem oceny był wyższy niż na początku próby, odpowiednio 94,1% vs 70,6%. Podobnie, na końcu badania 94,1% opiekunów nie opuściło dnia pracy z powodu opieki nad chorymi w porównaniu do 82,4% takich osób na początku badania. Ogółem, większość pacjentów (94,1%) utrzymała lub poprawiła poziom aktywności fizycznej w odniesieniu do wartości wyjściowych. Obserwowano również zmniejszenie średniej liczby epizodów ABR i AsBR.

### 5.5.7 Faza wydłużona badania PROLONG-9FP – badanie PROLONG-9FPc

W publikacji *Kenet 2020* opisano skuteczność stosowania rIX-FP z badania PROLONG-9FPc w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat, co stanowiło fazę wydłużoną badania PROLONG-9FP. W poniższej tabeli zestawiono otrzymane rezultaty.

Tabela 22. Ocena skuteczności, rIX-FP, faza wydłużona badania PROLONG-9FP – próba PROLONG-9FPc, podgrupa dzieci w wieku < 12 lat.

Parametr		Podanie co 7 dni (n = 21)*	Podanie co 10 dni (n = 8)	Podanie co 14 dni (n = 8)
AsBR	Mediana (IQR)	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 2,8)	1,1 (0,0; 3,4)
	Średnia (SD)	0,6 (1,3)	1,6 (2,5)	1,7 (2,0)
	% chorych bez epizodów krwawień	14 (66,7%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)
ABR	Mediana (IQR)	2,0 (0,7; 4,7)	3,5 (0,8; 6,7)	5,6 (2,0; 6,9)
	Średnia (SD)	3,3 (3,6)	4,0 (3,6)	4,7 (3,1)
	% chorych bez epizodów krwawień	3 (14,3%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)
ABR, krwotok do stawu	Mediana (IQR)	0,6 (0,0; 2,6)	2,0 (0,0; 3,8)	2,6 (0,0; 3,3)
	Średnia (SD)	1,8 (2,9)	2,5 (2,8)	2,0 (1,7)
	% chorych bez epizodów krwawień	9 (42,9%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)

\* ocena dotyczyła tylko pacjentów, którzy byli leczeni danym schematem przez co najmniej 12 tygodni (n = 20).

Najmniejszą częstość spontanicznych krwawień w fazie wydłużonej odnotowano wśród pacjentów, którzy otrzymywali rIX-FP co 7 dni, a większa występowała wśród chorych otrzymujących profilaktykę co 10 lub 14 dni, odpowiednio średnia AsBR wyniosła 0,6 (SD: 1,3), 1,6 (SD: 2,5) i 1,7 (SD: 2,0). Podobnie było dla ogólnej częstości epizodów krwawień – ABR wynosiła średnio 3,3 (SD: 3,6) dla podania rIX-FP co 7 dni i 4,0 (SD: 3,6) dla podania co 10 dni, a 4,7 (SD: 3,1) dla podania co 14 dni. W przypadku krwotoków do stawów wartości te były zbliżone między różnymi częstościami podań rIX-FP i wynosiły odpowiednio średnio 1,8 (SD: 2,9), 2,5 (SD: 2,8) i 2,0 (SD: 1,7) zdarzeń/rok.

U dwóch pacjentów łącznie stwierdzono trzy przypadki krwawienia do określonego stawu (tzw. „*target joint*”). U jednego nastąpiło ono podczas stosowania schematu podań co 10 dni, a pacjent doświadczył 10 epizodów krwawień do stawu łokciowego w ciągu 6 miesięcy (wcześniej u pacjenta wystąpił krwotok pourazowy do tego stawu). Po zmianie schematu na podania rIX-FP co 7 dni wystąpiło u niego 3 razy krwawienie do stawu skokowego w ciągu 4,5 miesiąca, które nastąpiło po krwawieniu spontanicznym. U drugiego chorego stwierdzono 3 epizody krwawienia do stawu kolanowego podczas 4 miesięcy

(poprzedzał je krwotok pourazowy). U obu pacjentów podczas dalszej profilaktyki rIX-FP w schemacie co 7 lub 10 dni doszło do ustąpienia opisywanych krwawień, a więc zredukowania liczby spontanicznych epizodów do tego stawu do  $\leq 2$  podczas kolejnych 12 miesięcy.

Podczas fazy wydłużonej próby *PROLONG-9FP* odnotowano 301 epizodów krwawień, które wymagały leczenia (78 z nich określono jako zdarzenia niesklasyfikowane). Z 71 spontanicznych epizodów krwawień 35 wystąpiło podczas podawania rIX-FP co 7 dni, 13 w schemacie co 10 dni, a 23 dla podania co 14 dni. W przypadku 152 krwawień pourazowych (*traumatic*), wymagających leczenia, 102 stwierdzono u pacjentów otrzymujących rIX-FP co 7 dni, 16 w schemacie co 10 dni, a 34 dla podania co 14 dni. W większości (96%) przypadków krwawień wymagane leczenie zakończyło się sukcesem po podaniu jednej lub dwóch dawek rIX-FP.

Dodatkowo w badaniu *PROLONG-9FPc* odnaleziono informacje na temat zużycia leku u dzieci w fazie wydłużonej badania *PROLONG-9FP*. Badacze podali przy tym, że większość pacjentów utrzymała na końcu odstępy w kolejnych dawkach profilaktycznego leczenia rIX-FP z początku badania. U 4 (16,7%) okres między dawkami uległ wydłużeniu, u 16 (66,7%) nie zmienił się, a u 4 (16,7%) nastąpiło jego skrócenie. Wyjściowo 18 pacjentów stosowało rIX-FP co 7 dni, 2 chorych co 10 dni i 4 pacjentów co 14 dni, a w momencie zakończenia badania odpowiednio 17, 3 i 4 chorych.

Tabela 23. Zużycie leku, rIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FP* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku < 12 lat.

Parametr	Podanie co 7 dni (n = 21)	Podanie co 10 dni (n = 8)	Podanie co 14 dni (n = 8)
<b>Leczenie profilaktyczne</b>			
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	212,4 (34,4)	198,6 (44,8)	154,5 (11,3)
Liczba wlewów/pacjenta/miesiąc	4,3 (0,1)	3,0 (0,1)	2,1 (0,1)
Mediana dawki całkowitej/wlew (zakres) [IU/kg]	49,0 (22-86)	74,0 (40-82)	73,7 (56-82)
<b>Ogółem (leczenie profilaktyczne i dodatkowe wlewy w przypadku wystąpienia zdarzenia krwawienia)</b>			
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	231,2 (42,0)	224,2 (58,4)	185,4 (24,0)
Liczba wlewów/pacjenta/miesiąc	4,6 (0,4)	3,4 (0,3)	2,6 (0,3)

Łącznie w fazie wydłużonej próby *PROLONG-9FP* podano 3269 dawek rIX-FP w ramach leczenia profilaktycznego. Biorąc pod uwagę jedynie tę formę podania największe miesięczne zużycie rIX-FP dotyczyło

schematu co tydzień, a najmniejsze co 14 dni, odpowiednio 212,4 (SD: 34,4) IU/kg/miesiąc i 154,5 (SD: 11,3) IU/kg/miesiąc. Średnia liczba dawek na pacjenta na rok wyniosła 43,7 (SD: 9,6), a średnia liczba dni ekspozycji 155,0 (SD: 55,2). Mediana dawki całkowitej/wlew w profilaktycznym podaniu co 7 dni wynosiła 49 IU/kg, co 10 dni 74,0 IU/kg, a co 14 dni 73,7 IU/kg.

W publikacji *Kenet 2020* przedstawiono także informacje na temat aktywności FIX podczas stanu równowagi (*steady-state*, który definiowano jako pomiar przed trzecią kolejną dawką rIX-FP w schemacie podawania co 10 i 14 dni lub przed czwartą dawką w schemacie cotygodniowym). Wynosiła ona średnio 15,1% (SD: 4,1), 8,8% (SD: 5,7) i 7,2% (SD: 2,9), odpowiednio dla podawania rIX-FP co 7, 10 i 14 dni. Dla schematów co 7 lub 14 dni w populacji dzieci młodszych w wieku < 6 lat aktywność ta wyniosła odpowiednio 15,3% (SD: 3,8) i 8,0% (SD: 2,5), a u dzieci starszych 15,0% (SD: 4,5) i 6,9% (SD: 3,0).

## 5.6 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oceniano wśród wszystkich 27 chorych uwzględnionych w badaniu *PROLONG-9FP* – wyniki dotyczące liczby odnotowanych epizodów danego AE oraz liczby i odsetka chorych, u których wystąpiły zestawiono w tabeli poniżej. W badaniu *Oldenburg 2019* nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie stosowania rIX-FP.

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa, badanie *PROLONG-9FP*.

Zdarzenie niepożądane	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%) N = 27
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane <sup>^</sup>	152	26 (96,3%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane	6	4 (14,8%)
Reakcje w miejscu podania leku <sup>^</sup>	48	5 (18,5%)
Gorączka <sup>^</sup>	14	9 (33,3%)
Urazy <sup>^</sup>	9	5 (18,5%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła <sup>^</sup>	6	4 (14,8%)
Ból stawów <sup>^</sup>	5	4 (14,8%)
Kaszel <sup>^</sup>	4	4 (14,8%)
Zapalenie oskrzeli <sup>^</sup>	4	3 (11,1%)
Zakażenia ucha <sup>^</sup>	4	3 (11,1%)
Zakażenia przewodu pokarmowego <sup>^</sup>	3	3 (11,1%)

<sup>^</sup> najczęściej obserwowane TEAEs.

łącznie odnotowano 152 zdarzenia niepożądane występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*) u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126

łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono łącznie 48 reakcji w miejscu podania u 5 (18,5%) pacjentów i wszystkie miały łagodny charakter. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rIX-FP. W badaniu nie odnotowano przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z innych przyczyn. Nie odnotowano również zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 4 (14,8%) pacjentów (łącznie 6 zdarzeń), wszystkie związane z przypadkowymi urazami i uznane za niezwiązane z leczeniem. Czterech pacjentów było hospitalizowanych z powodu złamania przedramienia (zabieg operacyjny), uszkodzenia języka (ang. *tongue laceration*, założenie szwów), bólu w pachwinach (obserwacja całonocna) oraz urazu głowy (obserwacja całonocna). Ponadto jeden pacjent był hospitalizowany dwukrotnie z powodu bólu stawów spowodowanego krwawieniem do stawu biodrowego, będącego wynikiem upadku na lodzie. Oba te przypadki krwawienia zostały uznane za istotne (ang. *major bleeds*) i ustąpiły po leczeniu rIX-FP.

Spśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w badaniu najczęściej obserwowano gorączkę, 14 zdarzeń u 9 (33,3%) chorych, urazy (9 zdarzeń u 5 [18,5%] chorych), zapalenie nosa i gardła (6 zdarzeń u 4 [14,8%] chorych), oraz ból stawów i kaszel po odpowiednio 5 i 4 zdarzenia u 4 (14,8%) chorych każde.

U pacjentów otrzymujących rIX-FP nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, nie stwierdzono również nie-neutralizujących przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego (wykorzystywanych w procesie produkcji preparatu).

### 5.6.1 Faza wydłużona badania *PROLONG-9FP*

W publikacji *Kenet 2020* opisano bezpieczeństwo stosowania rIX-FP z badania *PROLONG-9FPc* w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat, co stanowiło fazę wydłużoną badania *PROLONG-9FP*. W czasie jej trwania nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, a także przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego. łącznie u 23 pacjentów (95,8% analizowanej populacji) zgłoszono 215 zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*). Większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a żadne z nich nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Wśród najczęściej występujących można wyróżnić: gorączkę (15 zdarzeń u 10 pacjentów), zapalenie śluzówki nosa i gardła (15 zdarzeń u 8 pacjentów), ból stawów (10 zdarzeń u 6 pacjentów) oraz ból głowy (9 zdarzeń u 5 pacjentów).

Ciężkie AEs odnotowano u 7 pacjentów (29,1%) – wśród 14 zdarzeń 4 oceniono jako łagodne, 3 jako umiarkowane, a 7 uznano za poważne, ale żadne nie zostało uznane za związane z prowadzonym

leczeniem. Wszystkie SAEs wymagały hospitalizacji. Obejmowały one: uraz głowy (4 zdarzenia), niedokrwistość (2 zdarzenia) i 1 przypadek ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, hemartroza stwierdzona dzień po wykonaniu artrocentezy prawego kolana (związany z nią poważny epizod krwawienia leczono 4 dawkami rIX-FP, a skuteczność hemostatyczna uznano za doskonałą [*excellent*] – krwawienie to zostało włączone do oceny stosowania rIX-FP w ramach podania okołozabiegowego), uszkodzenie mięśni (*muscle injury*), krwimocz, ból stawów, zagrażający życiu krwiak zewnątrzoponowy z powodu upadku, ropień szczęki i krwawienie z nosa. Nie stwierdzono reakcji anafilaktycznych ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Ocenę bezpieczeństwa w fazie wydłużonej badania *PROLONG-9FP* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa, rIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FP* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku < 12 lat.

Zdarzenie niepożądane	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%) N = 24
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane <sup>^</sup>	215	23 (95,8%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane	14	7 (29,1%)
Gorączka <sup>^</sup>	15	10 (41,7%*)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła <sup>^</sup>	15	8 (33,3%*)
Ból stawów <sup>^</sup>	10	6 (25%*)
Ból głowy <sup>^</sup>	9	5 (20,8%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> najczęściej obserwowane TEAEs.

## 6 Albutrepenonakog alfa (rIX-FP) w populacji dzieci (< 12 lat) – jakościowe porównanie z preparatem nonakog alfa (BeneFix), nonakog gamma (Rixubis) i eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX

### 6.1 Porównanie zestawianych badań

Zbiorne porównanie farmakokinetyki, a także skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania rIX-FP w porównaniu do rekombinowanych czynników krzepnięcia – rFIX wykonano na podstawie dwóch badań opisujących rIX-FP (*PROLONG-9FP* i *Oldenburg 2019*), 5 badań oceniających rFIX (BeneFix): *Hua 2017*, *Monahan 2010*, *Poon 2002*, *Roth 2001* oraz *Shapiro 2005*, 1 badania oceniającego rFIX (Rixubis): *Urański 2015* oraz 1 próby oceniającej rFIXFc: *Kids B-LONG*. Dodatkowo włączono dwa badania opisujące fazy wydłużone dla prób *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*, odpowiednio *PROLONG-9FPc* i *B-YOND*. W zestawieniu nie uwzględniono próby *Wang 2018* z uwagi na bardzo szczątkowe charakterystyki i wyniki dla podgrupy dzieci stosujących rFIXFc.

Wszystkie badania oceniały leki w populacji dzieci (*PROLONG-9FP*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Urański 2015* i *Kids B-LONG*) lub prezentowały wyniki w podgrupie dzieci (*Oldenburg 2019*, *Hua 2017*, *Poon 2002*, *Roth 2001* oraz *PROLONG-9FPc* i *B-YOND*). W pięciu próbach (*PROLONG-9FP*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Urański 2015* oraz *Kids B-LONG*) przeprowadzono zarówno ocenę farmakokinetyki, jak również skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa i każda z tych prób była prospektywnym badaniem pretest/posttest. Próba *Roth 2001* również była prospektywnym badaniem typu pretest/posttest, jednak w podgrupie dzieci przedstawiono w niej tylko farmakokinetykę. Pozostałe dwie próby odbiegały metodyką od reszty badań: próba *Hua 2017* była prospektywną próbą posttest, natomiast próba *Poon 2002* – badaniem postmarketingowym – w obu tych próbach oceniono jedynie ocenę farmakokinetyczną. Z kolei badanie *Oldenburg 2019* miało charakter retrospektywny i przedstawiono w nim tylko ocenę skuteczności. Podsumowanie najważniejszych cech analizowanych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zestawienie analizowanych badań, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.

Parametr	rIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27 <sup>^^^</sup>	rIX-FP (Oldenburg 2019) N = 14	rFIX (Hua 2017) <sup>^</sup> N = 4	rFIX (Monahan 2010) N = 25	rFIX (Poon 2002) N = 41	rFIX (Roth 2001) N = 19	rFIX (Shapiro 2005) N = 63	rFIX (Urański 2015) N = 23	rFIXFc (Kids B- LONG) <sup>^^^</sup> N = 30
Nazwa produktu leczniczego	albutrepenonakog alfa (Idelvion)	albutrepenonakog alfa (Idelvion)	nonakog alfa (BeneFIX)	nonakog alfa (BeneFIX)	nonakog alfa (BeneFIX)	nonakog alfa (BeneFIX)	nonakog alfa (BeneFIX)	nonakog gamma (Rixubis)	eftrenonakog alfa (Alprolix)
Metodyka	prospektywne, pretest/posttest	retrospektywne	prospektywne, posttest ( <i>single-dose study</i> )	prospektywne, pretest/posttest	postmarketingowe ( <i>surveillance</i> )	prospektywne, pretest/posttest	prospektywne, pretest/posttest	Prospektywne, pretest/posttest	prospektywne, pretest/posttest
Zakres oceny wykorzystany w porównaniu	analiza farmakokinetyki, analiza skuteczności, analiza bezpieczeństwa	analiza skuteczności	analiza farmakokinetyczna	analiza farmakokinetyki, analiza skuteczności, analiza bezpieczeństwa	analiza farmakokinetyki	analiza farmakokinetyki	analiza farmakokinetyki, analiza skuteczności, analiza bezpieczeństwa	analiza farmakokinetyki, analiza skuteczności, analiza bezpieczeństwa	analiza farmakokinetyki, analiza skuteczności, analiza bezpieczeństwa
Granica wieku uwzględnianych pacjentów	< 12 lat	< 12 lat (podgrupa)	< 12 lat (podgrupa)	< 6 lat	≤ 15 lat (podgrupa)	< 15 lat (podgrupa)	< 15 lat	< 12 lat	< 12 lat
Wiek, średnia (SD) [lata]	5,9 (2,93)	4,6 (2,3)	8,8 (1,3)	mediana: 2,0 (zakres: 0,6-4,0)	bd.	bd.	mediana: 0,75 (zakres: 0-14)	6,94 (3,394), mediana: 7,10 (zakres: 1,8-11,8)	mediana: 5,0 (IQR: 2,0; 8,0)
Wcześniejsze leczenie	tak (rFIX, pdFIX)	leczeni/nieleczeni (rFIX, pdFIX)	tak (pdFIX)	tak <sup>^</sup> (pdFIX)	leczeni/nieleczeni (pdFIX)	tak (pdFIX)	nie	tak (pdFIX)	tak (rFIX, pdFIX)
Okres leczenia	12-18 miesięcy, średnio 16 miesięcy (62 tyg.)	bd. dla podgrupy dzieci	ocena PK po pojedynczym podaniu	do 12 miesięcy <sup>^^</sup> , średnio 6,6 (SD: 2,3) miesiąca	ocena PK po pojedynczym podaniu	ocena PK po pojedynczym podaniu	do 25 miesięcy, średnio 13,4 (SD: 8,2) miesiąca	mediana 7,52 miesiące zakres: 7,23-8,28	26,1 pacjento-lat
Schemat dawkowania FIX	PK: 50 IU/kg	średnia tygodniowa dawka 45 IU/kg	PK: 50 IU/kg	PK: 75 IU/kg	PK: 50 IU/kg	PK: 50 IU/kg	PK: 50 IU/kg	PK: 75 IU/kg	PK: 50 IU/kg

Idelvion®  
(albutrepenonakog alfa)

w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B



Parametr	rIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27 <sup>^^^</sup>	rIX-FP ( <i>Oldenburg 2019</i> ) N = 14	rFIX ( <i>Hua 2017</i> ) <sup>^</sup> N = 4	rFIX ( <i>Monahan 2010</i> ) N = 25	rFIX ( <i>Poon 2002</i> ) N = 41	rFIX ( <i>Roth 2001</i> ) N = 19	rFIX ( <i>Shapiro 2005</i> ) N = 63	rFIX ( <i>Urański 2015</i> ) N = 23	rFIXFc ( <i>Kids B-LONG</i> ) <sup>^^^</sup> N = 30
	Profilaktyka: 35-50 IU/kg co 7 dni średnio 47 IU/kg	(większość chorych co 7 dni)		Profilaktyka: 1-2 razy w tyg. 33-105 IU/kg <sup>**</sup> średnio 101,3* IU/kg			Profilaktyka: według decyzji lekarza <sup>†</sup> średnio 127,7* IU/kg	Profilaktyka: 2 × tydz. średnio 113,9* IU/kg	Profilaktyka: początkowo w dawce 50-60 IU/kg, raz w tygodniu <sup>***</sup> ; mediana: 58,6 (IQR: 52,3; 64,8)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> tylko 1 (4%) pacjent nie otrzymywał wcześniejszego leczenia;

<sup>^^</sup> chorzy byli obserwowani przez 6 miesięcy, jeśli w tym czasie nie uzyskali całkowitej ekspozycji na lek co najmniej 30 dni byli obserwowani dalej, maksymalnie do 12 miesięcy;

<sup>^^^</sup> w obu badaniach przeprowadzono fazę wydłużoną, którą opisano w badaniu *PROLONG-9FPc* dla próby *PROLONG-9FP* i badaniu *B-YOND* dla próby *Kids B-LONG*, które w ramach oceny skuteczności zestawiono w osobnym podrozdziale; w próbie *PROLONG-9FPc* średni okres leczenia 24 analizowanych dzieci w wieku < 12 lat wyniósł 37,1 (SD: 9,8) miesiąca, mediana wieku tych pacjentów wynosiła 7 lat (zakres: 2-11), a chorzy w fazie wydłużonej otrzymywali leczenie profilaktyczne rIX-FP w schemacie co 7, co 10 i co 14 dni (w schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 25-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg), natomiast w próbie *B-YOND* nie przedstawiono informacji o średnim okresie leczenia u 23 dzieci w wieku < 12 lat, które ona uwzględniła, podano natomiast, że mediana wieku tych pacjentów wynosiła 9,5 roku (zakres: 7-12), a w fazie wydłużonej stosowali oni profilaktykę cotygodniową, profilaktykę indywidualną (100 IU/kg rFIXFc co 8-16 dni) lub profilaktykę zmodyfikowaną (grupa otrzymywała całkowicie spersonalizowaną terapię [w przypadku osób w wieku < 12 lat dawkowanie mogło być dopasowane z maksymalną dawką 100 IU/kg]);

<sup>\*\*</sup> 1 infuzja dożylna/tydzień w dawce 42-105 IU/kg (9 os.), 2 infuzje dożylne/tydzień w dawce 33-87 (12 os., jedna osoba otrzymywała dawkowanie 100 IU/kg, 1-2 razy w tygodniu (dane dla N = 22 poddanych ocenie skuteczności);

<sup>\*\*\*</sup> kolejne dawki mogły być modyfikowane w zależności od profilu pacjenta, przy czym maksymalna dawka jaką mógł otrzymać pacjent wynosiła 100 IU/kg, natomiast maksymalna częstość administracji leczenia została ustalona na 2 podania w tygodniu;

<sup>†</sup> 24 (75%) chorych otrzymywało lek 2 lub więcej razy/tydzień w średniej dawce 72,5 (SD: 37,1) IU/kg, natomiast 8 (25%) raz w tygodniu w średniej dawce 75,9 (SD: 17,9) IU/kg.

Pięć badań prowadzonych całkowicie w populacji dzieci różniły się od siebie granicą uwzględnianego wieku – w próbie *PROLONG-9FP*, *Urański 2015* oraz *Kids B-LONG* uwzględniono chorych poniżej 12 roku życia, a średni wiek wyniósł około 6-7 lat, dla ostatniego mediana 5,0 lat. Z kolei w próbie *Shapiro 2005* uwzględniono chorych poniżej 15 roku życia, ale mediana wieku wyniosła 0,75 roku, więc przeważali w badaniu młodsi pacjenci. W próbie *Monahan 2010* uwzględniono chorych poniżej 6 roku życia, ale mediana wieku była i tak wyższa niż w próbie *Shapiro 2005* i wyniosła 2 lata. W pozostałych próbach, gdzie oceniano jedynie farmakokinetykę leku, wyróżniono podgrupy poniżej 15 roku życia (*Roth 2001*, *Poon 2002* – w tym drugim badaniu uwzględniono chorych  $\leq 15$  r.ż.), lub podgrupę poniżej 12 roku życia (*Hua 2017*) o średniej wieku 8,8 (SD: 1,3) lat. Średni wiek chorych w badaniu *Oldenburg 2019* był tylko trochę niższy niż w próbie *PROLONG-9FP* (4,6 lat).

Opisywane badania oceniały stosunkowo duże grupy chorych, biorąc pod uwagę rzadkość występowania hemofilii typu B – w większości uwzględniono w nich od 14-63 chorych. Wyjątek stanowiła próba *Hua 2017*, gdzie podgrupa dzieci, w której przedstawiono ocenę farmakokinetyki liczyła tylko 4 pacjentów, co może ograniczać wiarygodność oceny w tej próbie.

Podobnie jak w próbie *PROLONG-9FP*, większość analizowanych badań uwzględniała chorych, którzy uprzednio otrzymywali już produkty FIX, czy to w ramach rutynowej profilaktyki, czy schematów doraźnych podań. W przypadku rIX-FP oraz rFIXFc, wcześniejsze leczenie opierało się głównie na preparatach rFIX (pdFIX otrzymywało 22,2% z badania *PROLONG-9FP* i 10% w próbie *Kids B-LONG*), natomiast w badaniach opisujących rFIX (BenefIX lub Rixubis) wcześniejsze podanie dotyczyło pdFIX. Jedynie w próbie *Shapiro 2005* ocenę ukierunkowano na pacjentów wcześniej nieleczonych, natomiast w próbie *Poon 2002* i *Oldenburg 2019* uwzględniono populację mieszaną – leczonych oraz nieleczonych (nie jest znany udział poszczególnych grup chorych w pierwszej próbie, natomiast w drugiej w podgrupie dzieci wcześniejszego leczenia nie otrzymało 28,6% pacjentów). W badaniu *Monahan 2010* tylko jeden chory (4%) nie otrzymywał wcześniej leczenia.

Ocenę farmakokinetyczną, której wyniki przedstawiono w każdym z analizowanych badań (przy czym dla prób *Poon 2002*, *Roth 2001* oraz *Shapiro 2005* możliwa była ocena jedynie wskaźnika IR), wykonano po pojedynczym podaniu preparatu FIX, najczęściej w dawce 50 IU/kg – tylko w dwóch próbach, *Monahan 2010* oraz *Urański 2015*, farmakokinetykę oceniono po podaniu 75 IU/kg.

Ocenę skuteczności terapii przedstawiono w 6 próbach, dwóch oceniających rIX-FP (*PROLONG-9FP* i *Oldenburg 2019*), dwóch oceniających rFIX BenefIX (*Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005*), jednej oceniającej rFIX Rixubis (*Urański 2015*) i jednej dotyczącej rFIXFc (*Kids B-LONG*). W próbach *PROLONG-9FP*,

*Urański 2015* i *Kids B-LONG* wszyscy chorzy (odpowiednio N = 27, N = 23 i N = 30) otrzymali rutynową profilaktykę. Natomiast w próbach *Monahan 2010*, *Shapiro 2005* i *Oldenburg 2019* rutynową profilaktykę otrzymało odpowiednio 22/25 (88,0%), 32/63 (50,8%) oraz 12/14 (85,7%) chorych, przy czym wśród 22 chorych z badania *Monahan 2010*, 4 (18,2%) początkowo otrzymywało lek w schemacie podań doraźnych i później przeszło na rutynową profilaktykę.

Preparat rIX-FP podawano w schemacie cotygodniowym, w dawce 35-50 IU/kg (średnio 47 IU/kg tygodniowo) w badaniu *PROLONG-9FP*, a w badaniu *Oldenburg 2019* średnia tygodniowa dawka wynosiła 45 IU/kg (większość pacjentów otrzymywało lek co tydzień). Natomiast preparat rFIX (BeneFIX) był podawany różnie, 1-2 razy na tydzień lub więcej, w zależności od badania. W próbie *Monahan 2010* 9 (40,9%) pacjentów otrzymywało lek w dawce 42-105 IU/kg raz w tygodniu, natomiast 12 (54,5%) otrzymywało lek 2 razy w tygodniu, w dawce 33-87 IU/kg. Jeden pacjent (4,5%) otrzymywał lek 1-2 razy na tydzień, w dawce 100 IU/kg. Obliczona na podstawie tych danych średnia dawka leku wyniosła 101,3 IU/kg tygodniowo. Z kolei w badaniu *Shapiro 2005* 24 (75%) pacjentów otrzymywało lek 2 lub więcej razy na tydzień, w dawce średniej 72,5 (SD: 37,1), natomiast 8 (25%) – raz w tygodniu w średniej dawce 75,9 (SD: 17,9) IU/kg. Ogółem, pacjenci otrzymywali średnio 127,7 IU/kg rFIX tygodniowo. W przypadku preparatu rFIX Rixubis, lek podawano dwa razy w tygodniu, w dawce o medianie pojedynczego podania 55,51 IU/kg (zakres: 46,4-70,2), co według obliczeń własnych odpowiada średniej dawce około 56,97 IU/kg na podanie, czyli tygodniowe zużycie wynosiło około 113,9 IU/kg. W badaniu *Kids B-LONG* rFIXFc podawano początkowo w dawce 50-60 IU/kg raz w tygodniu, a następnie kolejne dawki mogły być modyfikowane w zależności od profilu pacjenta, przy czym maksymalna dawka jaką mógł otrzymać pacjent wynosiła 100 IU/kg, natomiast maksymalna częstość administracji leczenia została ustalona na 2 podania w tygodniu. Mediana przeciętnej tygodniowej dawki profilaktycznej wyniosła 58,6 IU/kg.

## 6.2 Porównanie parametrów farmakokinetycznych

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny farmakokinetycznej dla pojedynczego podania rIX-FP (50 IU/kg) z wynikami analogicznej oceny dla preparatu BeneFIX oraz Rixubis (preparaty rFIX), a także Alprolix (rFIXFc). Dla porównania, zestawiono również wyniki oceny farmakokinetycznej FIX (rFIX lub pdFIX), wykonanej u części chorych przed badaniem *PROLONG-9FP*. Podobne zestawienie przedstawiono również w badaniu *Kids B-LONG* (rFIXFc vs rFIX), jednak z uwagi na to, że nie zaprezentowano w nim danych dla łącznej populacji dzieci włączonych do próby w formie średniej arytmetycznej, jak prezentowano wyniki w większości analizowanych prób, zrezygnowano z jego zamieszczenia w poniższej tabeli.

Inkrementalny wskaźnik odzysku (IR) oceniany był w każdym z opisywanych badań, natomiast pozostałe parametry po stronie rFIX oceniono głównie (w publikacji *Roth 2001* podano dodatkowo tylko czas półtrwania) w trzech badaniach, *Hua 2017*, *Monahan 2010*, *Urański 2015* oraz *Kids B-LONG*, przy czym w próbie *Monahan 2010* nie przedstawiono parametrów  $V_{ss}$  oraz MRT. Dane w większości badań prezentowane były jako średnia wartość wraz z procentowym wskaźnikiem zmienności (% CV), natomiast w próbach *Monahan 2010* oraz *Urański 2015* w postaci średniej i jej odchylenia standardowego (SD), a w badaniu *Kids B-LONG* jako średnią i 95% CI.

Tabela 27. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.

Parametr	rIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27	FIX^^ (PROLONG-9FP) N = 17	rFIX (Hua 2017)^ N = 4	rFIX (Monahan 2010) N = 25	rFIX (Poon 2002) N = 41	rFIX (Roth 2001) N = 19	rFIX (Shapiro 2005) N = 63	rFIX (Urański 2015) N = 23	rFIXFc (Kids B-LONG, < 6 lat) N = 11	rFIXFc (Kids B-LONG, 6-11 lat) N = 11
<b>Średnia (% CV)</b>										
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,01 (22,5)	0,738 (26,8)	0,78 (26)	0,58 (SD: 0,09)	0,64 (0,11)	0,66 (0,22)	0,68 (0,27)	0,67 (SD: 0,16)**	0,6 (95% CI: 0,5; 0,7)	0,7 (95% CI: 0,6; 0,9)
AUC [IU×h/dl]	4894 (32,0)	888 (46,9)	784 (16)	574 (SD: 107)	bd.	bd.	bd.	808,4 (SD: 149,14)	23,0 (95% CI: 20,5; 25,5)***	29,4 (95% CI: 24,7; 34,1)***
t <sub>1/2</sub> [h]	91,4 (17,5)	18,6 (33,0)	27,9 (SD:4,5)	10,9 (SD: 2,3)	bd.	20,0 (4,0)	bd.	25,31 (SD: 3,130)	68,4 (95% CI: 57,4; 79,5)	72,2 (95% CI: 62,0; 82,3)
CL [ml/h/kg]	1,112 (28,2)	6,401 (33,5)	6,38 (16)	13,6 (SD: 3,4)	bd.	bd.	bd.	9,62 (SD: 1,689)*	4,4 (95% CI: 3,9; 4,9)	3,6 (95% CI: 3,1; 4,2)
V <sub>ss</sub> [dl/kg]	1,362 (21,8)	1,577 (24,7)	2,28* (20)	bd.	bd.	bd.	bd.	2,695 (SD: 0,666)	3,73 (95% CI: 3,2; 4,3)*	3,0 (95% CI: 2,5; 3,5)*
MRT [h]	126,5 (17,1)	26,3 (31,4)	35,8 (14)	bd.	bd.	bd.	bd.	27,85 (SD: 3,726)	85,7 (95% CI: 72,6; 98,7)	84,0 (95% CI: 74,5; 93,6)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* IR w badaniu *Urański 2015* obliczono dla grupy n = 21 osób;

\*\*\* DNAUC [(IU×h/dl)/(IU/kg)];

^ średnia geometryczna (%CV) w *Hua 2017*, z wyjątkiem t<sub>1/2</sub>, gdzie podano średnią arytmetyczną (SD);^^ wcześniejsze podanie rFIX (77,8% w całej grupie) lub pdFIX (22,2% w całej grupie) u pacjentów z badania *PROLONG-9FP*.

Inkrementalny czynnik odzysku (IR) określa stopień wzrostu aktywności FIX po podaniu jednostkowej dawki preparatu stosowanego w leczeniu zastępczym, wskazuje więc na siłę efektu leczniczego pojedynczej dawki – co za tym idzie, preparaty z wyższą wartością tego parametru wymagają podania mniejszej dawki niż preparaty z niższym IR, by uzyskać taką samą aktywność FIX. Preparat rIX-FP charakteryzował się wysokim współczynnikiem IR, w porównaniu z rekombinowanym FIX – wyniósł on 1,01 (%CV: 22,5) (IU/dl)/(IU/kg), podczas gdy wartości obserwowane dla rFIX (BeneFIX oraz Rixubis) mieściły się w zakresie 0,58-0,78 (IU/dl)/(IU/kg), a dla rFIXFc 0,6 i 0,7 (IU/dl)/(IU/kg), czyli IR podczas terapii rIX-FP był wyższy około 1,5-2-krotnie. Wyniki te są więc zbliżone (wzrost IR około 1,4 razy) do tych obserwowanych w ramach próby *PROLONG-9FP*, gdzie porównano farmakokinetykę rIX-FP z farmakokinetyką FIX (rFIX lub pdFIX) stosowanego wcześniej u tych samych pacjentów – IR w tej grupie wyniósł 0,738 (SD: 26,8), co było zbliżonym wynikiem do tego obserwowanego w badaniach oceniających rFIX.

Preparat rIX-FP charakteryzował się również wysoką całkowitą ekspozycją na lek w czasie, która była znacznie, ponad 6-8-krotnie wyższa w porównaniu do chorych leczonych rFIX: AUC 4894 (%CV: 32,0) vs 574-808 IU×h/dl. Obserwacja ta również była zgodna z wynikami próby *PROLONG-9FP* gdzie po podaniu rIX-FP ekspozycja na czynnik IX w czasie była ponad 5-krotnie wyższa, niż u chorych stosujących rFIX.

Ponadto, okres półtrwania rIX-FP był ponad 3-9 razy dłuższy niż rFIX (91 godzin vs 11-30 godzin), a klirens – znacznie wolniejszy (5-13 razy): 1,112 (% CV: 28,2) vs 6-14 ml/h/kg. Wszystko to przekładało się na ponad 3,5-4,5-krotnie dłuższy czas obecności rIX-FP w organizmie w porównaniu do rFIX: 126,5 (%CV: 17,1) vs 28-36 godzin. Zaznaczyć należy, że wyniki obserwowane w podgrupie chorych z badania *PROLONG-9FP* dla oceny farmakokinetyki rFIX/pdFIX były zbliżone do tych obserwowanych w badaniach dotyczących rFIX. Troszkę mniejsze różnice odnotowano natomiast względem rFIXFc, gdzie okres półtrwania był tylko 0,7-0,8 razy dłuższy, klirens o 3-4 razy wolniejszy, a czas obecności 0,7 razy dłuższy.

Objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej,  $V_{ss}$ , to teoretyczna objętość w której stężenie podanego leku równałoby się stężeniu leku w osoczu pacjenta, i w praktyce oddaje stopień dystrybucji leku do tkanek, zamiast pozostawania w osoczu – wyższe wartości oznacza silniejszą dystrybucję do tkanek. Preparat rIX-FP charakteryzował się prawie dwukrotnie mniejszą  $V_{ss}$  niż rFIX: 1,362 (%CV: 21,8) dl/kg vs 2,28-2,70 dl/kg, tak więc większa część podanego preparatu rIX-FP niż preparatu rFIX utrzymuje się w osoczu, gdzie może efektywnie zapobiegać krwawieniom. Jeszcze większe różnice odnotowano względem rFIXFc, który charakteryzował się około 3-krotnie większą  $V_{ss}$  u dzieci młodszych i 2-krotnie większą u dzieci starszych.

Chorzy oceniani w badaniach *Monahan 2010* oraz *Urański 2015* mieli przeprowadzoną ocenę farmakokinetyczną po podaniu 75 IU/kg, w odróżnieniu od pozostałych badań, gdzie stosowano dawkę 50 IU/kg. Ogółem, w badaniu *Monahan 2010* parametry IR, AUC oraz czas półtrwania były niższe w przypadku pacjentów z tego badania, przy znacznie szybszym klirensie (13,6 ml/h/kg vs około 6 w pozostałych próbach dla rFIX), jednak nie jest jasna przyczyna tych różnic – nie wiadomo czy to efekt większej dawki, czy też może ogólnie niższego wieku pacjentów uwzględnianych w badaniu, gdyż w próbie *Urański 2015* uzyskano zbliżone wyniki do pozostałych badań (tzn. do badania *Hua 2017* oraz wyników wcześniejszej oceny preparatów FIX w badaniu *PROLONG-9FP*).

## 6.3 Porównanie skuteczności klinicznej

### 6.3.1 Epizody krwawień

W tabeli poniżej zestawiono średnioroczne częstości krwawień (spontaniczne, do stawów oraz ogółem) odnotowane podczas profilaktyki rIX-FP (dane z badania *PROLONG-9FP*) oraz rFIX (dane z badania *Monahan 2010* oraz dane z badania *Urański 2015*). W badaniu *Shapiro 2005* podano ogólnie charakterystykę krwawień, bez oceny średniorocznej częstości ich występowania.

Tabela 28. Średnioroczne częstości krwawień, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.

Oceniany parametr	rIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rIX-FP ( <i>Oldenburg 2019</i> ) N = 3 <sup>^</sup>	rFIX ( <i>Monahan 2010</i> ) N = 22	rFIX ( <i>Urański 2015</i> ) N = 23	rFIXFc ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30
AsBR, mediana (IQR) częstość (95% CI)	0,00 (0,00; 0,91) 0,56 (0,32; 1,00)	bd.	bd. 0,58 (bd.)	0,0 (0,0; 0,0) bd.	0,0 (0,0; 1,2) bd.
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR) częstość (95% CI)	0,99 (0,00; 2,33) 1,44 (0,89; 2,33)	bd.	bd. 1,00 (bd.)	0,0 (0,0; 1,6) bd.	0,0 (0,0; 1,1) bd.
ABR ogółem, me- diana (IQR) częstość (95% CI)	3,12 (0,91; 5,91) 3,69 (2,65; 5,13) <sup>^^</sup>	bd. 0,2 (SD: 0,6) <sup>^^</sup>	bd. 3,70 (bd.) <sup>^^</sup>	2,0 (0,0; 4,2) bd.	2,0 (0,0; 3,1) bd.

<sup>^</sup> przedstawiono dane dla 3 pacjentów stosujących rIX-FP co tydzień;

<sup>^^</sup> w badaniu *PROLONG-9FP* średnioroczna częstość krwawień została wyznaczona w modelu statystycznym zakładającym rozkład Poisson'a, natomiast w badaniu *Oldenburg 2019* została wyznaczona w prostej kalkulacji (liczba zdarzeń podzielona przez liczbę miesięcy w okienku czasowym, w którym ją odnotowano, i następnie pomnożona przez 12); w próbie *Monahan 2010* nie podano, jak wyznaczono średnioroczna częstość krwawień).

Odnotowane średnioroczne częstości krwawień podczas profilaktyki rIX-FP w badaniu *PROLONG-9FP* były bardzo zbliżone do tych odnotowanych podczas profilaktyki rFIX (badanie *Monahan 2010*): ogółem częstość krwawień wyniosła 3,69 vs 3,7, z częstością krwawień spontanicznych 0,56 vs 0,58 oraz krwotoków do stawów 1,44 vs 1,00, dla porównania rIX-FP vs rFIX. Oznacza to, że przy profilaktyce rIX-FP prowadzonej raz w tygodniu przy mniejszej dawce niż rFIX, które w badaniu *Monahan 2010* podawano

u większości pacjentów 2 razy na tydzień w wyższej dawce, uzyskujemy podobny poziom zapobiegania przed wystąpieniem krwawień. Jeszcze mniejszą średnią wartość ABR odnotowano podczas terapii rIX-FP w badaniu *Oldenburg 2019* (0,2 [SD: 0,6]), ale może to wynikać z faktu, że w ocenie uwzględniono tylko 3 chorych.

W próbach *Urański 2015* i *Kids B-LONG* przedstawiono jedynie mediany średniorocznej liczby krwawień, wraz z rozstępem międzykwartylowym (IQR). Dla AsBR oraz ABR do stawów, mediany te wyniosły 0 (IQR odpowiednio 0,0; 0,0 oraz 0,0; 1,6 w pierwszej próbie i 0,0; 1,2 oraz 0,0 (0,0; 1,1) w drugim badaniu), co było niższymi wartościami niż te obserwowane w badaniu *PROLONG-9FP*, wynoszącymi odpowiednio 0,00 (IQR: 0,00; 0,91) oraz 0,99 (IQR: 0,00; 2,33). Mediana liczby krwawień ogółem wyniosła odpowiednio 2 (IQR: 0,0; 4,2) i 2,0 (0,0; 3,1), była więc również trochę niższa niż ta odnotowana w próbie *PROLONG-9FP*: 3,12 (IQR: 0,91; 5,91). W badaniu zaznaczono ponadto, że 74% pacjentów (17/23) cierpiało na ciężką hemofilię typu B – analiza średniorocznej częstości krwawień w tej podgrupie dała podobne rezultaty co w całej populacji (w publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników dla tej podgrupy).

Charakterystykę krwawień odnotowanych w badaniach *PROLONG-9FP*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Urański 2015* i *Kids B-LONG* podsumowano w tabelce poniżej.

Tabela 29. Charakterystyka epizodów krwawień, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.

Oceniany parametr	rIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rFIX ( <i>Monahan 2010</i> ) N = 22	rFIX ( <i>Shapiro 2005</i> ) N = 32	rFIX ( <i>Urański 2015</i> ) N = 23	rFIXFc ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	23 (85,2%*)	15 (68%)	27 (84%)	14 (53,85%*)	20 (66,7%)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	106	44	246	26	60
<b>Rodzaj epizodów, n (%)</b>					
Spontaniczne	16 (15,1%)	7 (16%*)	56 (22,8%*)	2 (7,69%*)	bd.
Pourazowe	73 (68,9%)	37 (84%)	175 (71,1%*)	23 (88,46%*)	bd.
Pooperacyjne	1 (0,9%)	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	bd.
Nieznanym	16 (15,1%)	0 (0,0%)*	15 (6,1%*)	1 (3,85%*)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odnotowana liczba chorych, u których wystąpiło krwawienie była porównywalna w przypadku badania oceniającego rIX-FP, oraz badania *Shapiro 2005*: 85,2% vs 84%, natomiast nieco niższy odsetek obserwowano w próbach *Monahan 2010* (68%), *Urański 2015* (54%), jak i *Kids B-LONG* (66,7%). Liczba



epizodów krwawień różniła się między badaniami, wynosząc 106 w próbie *PROLONG-9FP*, 44 w próbie *Monahan 2010* oraz 246 w próbie *Shapiro 2005*, 26 w próbie *Urański 2015* oraz 60 w badaniu *Kids B-LONG*, co mogło wynikać w dużej mierze z różnic w okresie leczenia chorych w danym badaniu: próby *PROLONG-9FP* oraz *Shapiro 2005* trwały średnio dłużej (16 oraz 13 miesięcy) niż próby *Monahan 2010* (średnio 7 miesięcy) oraz *Urański 2015* (mediana 7,5 miesiąca), a także *Kids B-LONG* (26,1 pacjento-lat). W każdym z badań (z wyjątkiem próby *Kids B-LONG*, gdzie nie podano takich informacji) większość tych epizodów stanowiły przypadki krwawień pourazowych (69% w przypadku rIX-FP, oraz 71%-88% dla rFIX), natomiast krwawienia spontaniczne stanowiły jedynie 15% wszystkich krwawień podczas profilaktyki rIX-FP, w porównaniu do 8%-23% podczas profilaktyki rFIX.

### 6.3.2 Powodzenie leczenia

Informacje odnośnie powodzenia leczenia (prawdopodobieństwo zatrzymania krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 iniekcji leku) przedstawiono w badaniu *PROLONG-9FP* dla preparatu rIX-FP, oraz w badaniu *Monahan 2010*, oceniającym produkt rFIX BeneFIX, badaniu *Urański 2015* oceniającym produkt rFIX Rixubis i próbie *Kids B-LONG*, w której stosowano rFIXFc. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.

Oceniany parametr	rIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rFIX ( <i>Monahan 2010</i> ) N = 22	rFIX ( <i>Urański 2015</i> ) N = 23	rFIXFc ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30
Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia (95% CI)	103/106 97,2% (92,0%; 99,0%)	39/44 89% (bd.)	23/26* 88,5% (bd.)	55/60 92% (bd.)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *PROLONG-9FP* prawdopodobieństwo powodzenia leczenia dla rIX-FP było wysokie i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0%; 99,0%) i było liczbowo większe, niż to obserwowane dla produktów rFIX: około 89% oraz rFIXFc: 92%. Ogółem liczba epizodów krwawień było ponad dwukrotnie niższa w próbach *Monahan 2010* oraz *Urański 2015* oraz *Kids B-LONG*, co mogło wynikać z różnic w okresie leczenia pacjentów tych dwóch badań (około 7 miesięcy dla dwóch pierwszych prób i 26,1 pacjento-lat w badaniu *Kids B-LONG*, w porównaniu do średnio 16 miesięcy w próbie *PROLONG-9FP*).

### 6.3.3 Odpowiedź hemostatyczna

Odpowiedź hemostatyczna była oceniana subiektywnie przez badaczy, w kategoriach bardzo dobra, dobra, umiarkowana, słaba lub jej brak. Dane odnośnie tego punktu końcowego przedstawiono w trzech

analizowanych badaniach, *PROLONG-9FP* oraz *Monahan 2010* i *Urański 2015*, stosując zbliżone kryteria (opisane przy okazji prezentacji wyników poszczególnych prób), przy czym nieznaczne różnice występowały w definicji stosowanej w próbie *Urański 2015*: odpowiedź dobra oraz umiarkowana łącznie odpowiadały bardziej odpowiedzi dobrej w pozostałych próbach, przy czym część odpowiedzi ocenionych jako dobre mogła odpowiadać odpowiedzi bardzo dobrej w pozostałych badaniach. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.

Oceniany parametr	rIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rFIX ( <i>Monahan 2010</i> ) N = 22	rFIX ( <i>Urański 2015</i> ) N = 23	rFIXFc ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	23 (85,2%*)	15 (68%)	14 (53,85%*)	20 (66,7%)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	104	44	26	60
Odpowiedź bardzo dobra	78 (75,0%)	39 (89%)	13 (50,00%*)	47 (89%)
Odpowiedź dobra	22 (21,2%)	5 (11%)	12 (46,15%*)	bd.
Odpowiedź umiarkowana	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (3,85%*)	bd.
Słaba odpowiedź lub jej brak	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.
Brak danych	3 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.

W próbach *PROLONG-9FP*, *Monahan 2010* i *Kids B-LONG* większość epizodów krwawień wykazywała bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną (96% vs 89% vs 89%, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc). Umiarkowaną odpowiedź stwierdzono tylko w przypadku jednego (1,0%) epizodu leczonego rIX-FP, podczas gdy w badaniu *Monahan 2010* 5 (11%) epizodów miało tak sklasyfikowaną odpowiedź. Z kolei w próbie *Urański 2015* połowa odpowiedzi była sklasyfikowana jako bardzo dobra, i blisko połowa jako odpowiedź dobra – należy jednak mieć na uwadze, że część odpowiedzi sklasyfikowanych jako dobra, w pozostałych badaniach zostałaby sklasyfikowana jako bardzo dobra, stąd obserwowane różnice.

Żaden z epizodów krwawień leczonych rIX-FP oraz rFIX nie charakteryzował się odpowiedzią sklasyfikowaną jako słaba lub brak odpowiedzi.

### 6.3.4 Podanie okołozabiegowe rIX-FP

W badaniu *PROLONG-9FP* podano, że u dwóch pacjentów, u których wykonano zabieg ekstrakcji zęba, odpowiedź hemostatyczną na towarzyszące mu leczenie rIX-FP oceniono jako bardzo dobrą lub dobrą. Z kolei u dziecka, u którego wykonano zabieg wycięcia zmiany barwnikowej, okołoooperacyjne podania leku oceniono jako bardzo dobre.

Tylko w badaniu *Shapiro 2005* podano, że w przypadku 29 na 30 (96,7%) ocenianych operacji leczenie rFIX zostało uznane za bardzo dobre lub dobre (dla jednego zabiegu nie przeprowadzono takiej oceny). W próbie *Monahan 2010* podano okołozabiegowe oceniono z użyciem określenia „przydatne” (*useful*), więc pominięto ją w niniejszym opisie.

W badaniu *Kids B-LONG* podano natomiast, że w przypadku 3 zabiegów chirurgicznych odpowiedź hemostatyczną na podanie rFIXFc uznano za bardzo dobrą.

### 6.3.5 Zużycie leku

W tabeli poniżej przedstawiono średnie tygodniowe zużycie leku podczas profilaktyki rIX-FP oraz rFIX, na podstawie badań *PROLONG-9FP*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005* oraz *Urański 2015*. Dla badania *PROLONG-9FP*, dodatkowo przedstawiono wyniki zużycia leku w grupie pacjentów otrzymujących wcześniej FIX (rFIX lub pdFIX). W przypadku badań *Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005*, średnią dawkę wyliczono na podstawie dostępnych danych (średnia z tygodniowych dawek ważona liczebnością pacjentów otrzymujących określony schemat leczenia), natomiast średnią dawkę w badaniu *Urański 2015* obliczono z mediany dawki, według metody opisanej w publikacji *Hozo 2005* – szczegóły przedstawiono w rozdziałach opisujących zużycie leku w poszczególnych badaniach.

Tabela 32. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.

Oceniany parametr	rIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	FIX <sup>^</sup> ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 17	rIX-FP ( <i>Oldenburg 2019</i> ) N = 12	rFIX ( <i>Monahan 2010</i> ) N = 22	rFIX ( <i>Shapiro 2005</i> ) N = 32	rFIX ( <i>Urański 2015</i> ) N = 23	rFIXFc ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30
Średnie tygodniowe zużycie leku (SD) [IU/kg]	47,2 (bd.) Mediana: 47,2 (IQR: 40,6; 55,8)	107,1 (93,34)	45,0 (zakres: 29-91)	101,3*	127,7*	113,9*	Mediana: 58,6 (IQR: 52,3; 64,8)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane sprzed badania *PROLONG-9FP*, zużycie FIX (rFIX lub pdFIX).

Średnia dawka rIX-FP (*PROLONG-9FP*) w przeliczeniu na tydzień była ponad dwukrotnie niższa, niż analogiczna dawka preparatu rFIX: 47,2 IU/kg vs 101,3-127,7 IU/kg. Podobną średnią dawkę tygodniową rIX-FP stosowano w próbie *Oldenburg 2019* – 45,0 IU/kg. Zaznaczyć należy, że w obliczeniach wykonanych dla oszacowania średniej tygodniowej dawki rFIX przyjęto konserwatywne założenia (rozdział 16.1.5.3) które mogły zaniżyć rzeczywistą dawkę – co za tym idzie, w rzeczywistości różnice w tygodniowym dawkowaniu obu leków mogą być większe. Wskazać przy tym można, że w badaniu *PROLONG-9FP* zużycie uprzednio stosowanych FIX wyniosło 107,1 (SD: 93,34) IU/kg, co było zbliżoną wartością do tych

obserwowanych w badaniach oceniających rIX-FP. Z kolei mediana zużycia tygodniowego rIX-FP oraz rFIXFc była nieco niższa w przypadku pierwszego leku i wynosiła odpowiednio 47,2 i 58,6 IU/kg.

### 6.3.6 Fazy wydłużone analizowanych badań

Dla dwóch prób (*PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*) przedstawiono także informacje z faz wydłużonych, które opisano w badaniach *PROLONG-9FPc* i *Kids B-YOND*. W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat skuteczności leczenia rIX-FP i rFIXFc w fazach wydłużonych wymienionych prób (zestawiono dane dla profilaktyki cotygodniowej oraz parametry, które dało się porównać).

Tabela 33. Porównanie oceny skuteczności faz wydłużonych, rIX-FP vs rFIXFc.

Oceniany parametr	rIX-FP ( <i>PROLONG-9FPc</i> ) N = 27	rFIXFc ( <i>B-YOND</i> , < 6 lat) N = 9	rFIXFc ( <i>B-YOND</i> , 6-11 lat) N = 14
AsBR, mediana (IQR)	0,0 (0,0; 0,5)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 3,15) <sup>^^</sup>
ABR, krwotok do stawu <sup>^</sup> , mediana (IQR)	0,6 (0,0; 2,6)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 1,61) <sup>^^</sup>
ABR ogółem, mediana (IQR)	2,0 (0,7; 4,7)	0,00 (0,00; 1,30)	2,65 (1,07; 3,21) <sup>^^</sup>
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	301		60
Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia- zatrzymania krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 iniekcji leku (95% CI)	96%		95%
Podanie okołozabiegowe	Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu wycięcia zmiany barwnikowej oceniona jako bardzo dobra	Odpowiedź hemostatyczna podczas zabiegu usunięcia migdałków oceniona jako bardzo dobra	
Zużycie leku <sup>^^^</sup>	212,4 IU/kg	3327,9 IU/kg	3313,8 IU/kg

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu *B-YOND* oceniono spontaniczne;

<sup>^^</sup> N = 10;

<sup>^^^</sup> w próbie *PROLONG-9FPc* przedstawiono średnią dawkę miesięczną, a w badaniu *B-YOND* medianę rocznej całkowitej dawki leku.

Podczas długookresowego stosowania preparatów rIX-FP i rFIXFc mediany AsBR były porównywalne (0,00). Podobne były także mediany ABR ogółem podczas leczenia rIX-FP oraz stosowania rFIXFc u dzieci w wieku 6-11 lat (odpowiednio 2,0 vs 2,65), ale w odniesieniu do dzieci w wieku < 6 lat leczonych długoterminowo rFIXFc już nie (mediana dla nich wyniosła 0,00). Z kolei mediana ABR krwotoków do stawu wynosiła 0,00 dla obu grup wiekowych dzieci badania *B-YOND*, a w próbie *PROLONG-9FPc* była większa i wynosiła 0,6. Liczba epizodów krwawień, które wymagały leczenia była większa dla rIX-FP, 301 vs 60. Porównywalne między lekami było prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, które wyniosło w próbie

*PROLONG-9FPc* 96%, a w badaniu *B-YOND* 95%. Odpowiedź hemostatyczna podczas pojedynczych zabiegów i zastosowaniu okołoperacyjnego podania leków oceniono została jako bardzo dobra.

## 6.4 Porównanie bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa w badaniu oceniającym rIX-FP (*PROLONG-9FP*), a próbami oceniającymi rFIX jest utrudnione, z uwagi na sposób prezentacji wyników w każdym z tych badań oraz dostępność danych odnośnie bezpieczeństwa. Po stronie preparatu BeneFIX wyniki bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w badaniach *Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005*, natomiast po stronie preparatu Alprolix – w badaniu *Kids B-LONG* i jego kontynuacji, *B-YOND*. W przypadku preparatu Rixubis, informacje odnaleziono w jednym odnalezionym badaniu dla tego produktu – *Urański 2015*.

W próbie *PROLONG-9FP* łącznie odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W fazie wydłużonej badania (próba *PROLONG-9FPc* opisana w publikacji *Kenet 2020*) odnotowano nieco więcej zdarzeń: 215 u 23 (95,8%) chorych. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rIX-FP. Podobnie w próbie *Urański 2015*, zaznaczono że nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, choć nie podano ogólnej liczby pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. W badaniu *Kids B-LONG* zdarzenia niepożądane odnotowano u 26 (87%) chorych, przy czym większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Tylko 1 (3,3%) chory doświadczył zdarzenia niepożądanego w postaci spadku apetytu, który uznano za związany z leczeniem. W fazie wydłużonej tego badania (próba *B-YOND*) pacjenci kontynuowali leczenie preparatem Alprolix i zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 17/23 (73,9%) chorych. Podobnie jak w badaniu *Kids B-LONG*, większość zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego. W badaniu *B-YOND* żadne ze zdarzeń obserwowanych w populacji pediatrycznej nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Podobnie jak w przypadku preparatu Idelvion, u żadnego pacjenta z badań *Urański 2015*, *Kids B-LONG* oraz *B-YOND* nie stwierdzono przypadku wytworzenia inhibitorów rFIXFc, reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowych czy zgonów. Dodatkowo, w badaniach oceniających Alprolix zaznaczono, że, podobnie jak w przypadku preparatu Idelvion, żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dla porównania, w próbie *Monahan 2010* nie przedstawiono szczegółowych informacji o bezpieczeństwie, podano tylko że u 2/25 (8%) chorych odnotowano zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem – łagodną wysypkę oraz reakcję alergiczną, potwierdzoną później jako związaną z wytworzeniem przeciwciał hamujących FIX o niskim mianie. W próbie *Shapiro 2005* również podano informacje o

zdarzeniach niepożądanych związanych (lub o nieznanym związku) ze stosowanym leczeniem – ogółem, odnotowano 22 takie zdarzenia u 11/63 (17%) chorych. Wśród tych chorych było 5 (7,9% w całej populacji) z objawami alergii, przy czym u 2 (3,2% w całej populacji) z nich wykazano obecność przeciwciał hamujących aktywność FIX i zostali wykluczeni z badania – dla porównania, w próbie *PROLONG-9FP* żaden chory nie wytworzył przeciwciał hamujących aktywność FIX, ani żaden z pacjentów nie został wykluczony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *PROLONG-9FP* odnotowano 6 zdarzeń uznanych za ciężkie (ang. *serious*), u 4 (14,8%) chorych, ale zdarzenia te nie były związane ze stosowanym leczeniem (wszystkie wynikały z przypadkowych urazów); w fazie dodatkowej do badania łącznie odnotowano 14 zdarzeń u 7 (29,1%) chorych. W próbie *Urański 2015* odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 (13,0%) pacjentów, które nie były związane z leczeniem: po jednym przypadku krwotoku podskórnego, złamania kości ramiennej, infekcji związanej z portem centralnym oraz krwotoku do stawów. Dla porównania, w próbie *Shapiro 2005* odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 (5%) osób, i wszystkie uznano za związane z leczeniem. W przypadku preparatu Alprolix, odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi był zbliżony do tego w badaniu *PROLONG-9FP*: w badaniu *Kids B-LONG* odnotowano 11 SAEs u 4 (13,3%) pacjentów (żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem), natomiast w badaniu *B-YOND* ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano jedynie u 2 (8,7%) chorych. W próbie *Monahan 2010* nie przedstawiono danych odnośnie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, lub ich braku.

W próbie *PROLONG-9FP* raportowano 48 zdarzeń u 5 (18,5%) pacjentów w miejscu podania leku – wszystkie te przypadki były bardzo łagodne, odnotowane podczas domowej administracji rIX-FP. W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji o reakcjach w miejscu iniekcji, z wyjątkiem badania *B-YOND* gdzie zaznaczono, że w grupie pediatrycznej nie odnotowano żadnego przypadku ciężkich (*serious*) zdarzeń w miejscu iniekcji.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w zestawianych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Zestawienie oceny bezpieczeństwa, rIX-FP vs rFIX.

Zdarzenie niepożądane	rIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> , faza wydłużona) N = 24	rFIX ( <i>Monahan 2010</i> ) N = 25	rFIX ( <i>Shapiro 2005</i> ) N = 63	rFIX ( <i>Urański 2015</i> ) N = 23	rFIX ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30	rFIX ( <i>B-YOND</i> ) N = 23
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	26 (96,3%)	23 (95,8%)	bd.	bd.	bd.	26 (87%)	17 (73,9%)

Zdarzenie niepożą- dane	rIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27	rIX-FP (PROLONG-9FP, faza wydłużona) N = 24	rFIX (Monahan 2010) N = 25	rFIX (Shapiro 2005) N = 63	rFIX (Urański 2015) N = 23	rFIX (Kids B-LONG) N = 30	rFIX (B-YOND) N = 23
AE związane z le- czeniem, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (8%)	11 (17%)	0 (0,0%)	1 (3,3%*)	0 (0%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożą- dane, n (%)	4 (14,8%)	7 (29,1%)	bd.	3 (5%)^	3 (13,0%*)	4 (13,3%)	2 (8,7%)
Reakcje w miejscu podania leku, n (%)	5 (18,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0 (0%)
Przerwanie lecze- nia z powodu AEs, n (%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	2 (3,2%)	bd.	0 (0%)	0 (0%)
Wytworzenie prze- ciwciał hamujących aktywność FIX, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4%)	2 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zdarzenia uznane za związane z leczeniem.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa preparatu Idelvion jest bardzo zbliżony do profilu pozostałych rFIX, w szczególności preparatów Rixubis oraz Alprolix. W przypadku preparatu BeneFIX, obserwowano nieco częściej AEs związane z leczeniem, a także przypadki wytworzenia inhibitorów, czego nie obserwowano w badaniach dla Idelvionu, Rixubisu oraz Alprolixu. Z kolei po stronie preparatu Idelvion obserwowano reakcje w miejscu iniekcji (nieprzedstawione w pozostałych badaniach).

## 7 Albutrepenonakog alfa (rIX-FP) w populacji dzieci i dorosłych – poszerzona ocena

### 7.1 Opis metodyki włączonych badań

Ponieważ odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne prowadzone wyłącznie w populacji dzieci, które oceniało skuteczność oraz bezpieczeństwo rIX-FP (PROLONG-9FP opisane w publikacji *Kenet 2016*), postanowiono poszerzyć analizę o dostępne badania oceniające ten lek w szerszej populacji, obejmującej zarówno dzieci w wieku 12 lat lub więcej, jak i osoby dorosłe (populacja mieszana).

W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 badań przeprowadzających taką ocenę: próbę PROLONG-9FP0 (*Santagostino 2012*), badanie PROLONG-9FPa (publikacje *Martinowitz 2013* i *Martinowitz 2015*), próbę PROLONG-9FPb (publikacja *Santagostino 2016* oraz dodatkowa *Gill 2019*, przedstawiająca wyniki oceny

aktywności FIX w trakcie leczenia rIX-FP), w której leczenie kontynuowało część chorych z próby *PROLONG-9FPa* i badanie *Oldenburg 2019* (w którym podano wyniki dla populacji mieszanej – zarówno w wieku  $\geq 12$  lat, jak i w przedziale 0-76 lat), a także próbę *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Mancuso 2020* opisano fazę wydłużoną do badania *PROLONG-9FPb* w podgrupie dzieci w wieku 12 lat lub więcej oraz osób dorosłych. Dodatkowo w niniejszym rozdziale opisano także publikację *Curtin 2020* (aktualizującą dane z publikacji *Négrier 2016*), w której przedstawiono informacje na temat podania okołozabiegowego rIX-FP w populacji mieszanej, która uwzględniła zarówno dzieci, jak i dorosłych (a więc populację mieszaną) z badań *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc*.

4 spośród odnalezionych badań przeprowadzono w ramach programu badawczego *PROLONG-9FP*. Próba *PROLONG-9FPa* była prospektywnym badaniem I/II fazy, bez randomizacji oraz zaślepienia, z dwoma grupami (porównanie rutynowej profilaktyki ze schematem podania doraźnego) – w publikacji *Martinowitz 2013* przedstawiono opis metodyki oraz, szczerkowo, wstępne wyniki oceny farmakokinetyki oraz skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast późniejsza publikacja prezentuje ostateczne wyniki badania (w niniejszej analizie przedstawiono końcowe wyniki właśnie z tej publikacji, *Martinowitz 2015*). Badanie *PROLONG-9FPb* opisane w publikacji *Santagostino 2016* było prospektywnym, wieloośrodkowym badaniem bez randomizacji 3 fazy, gdzie oceniano dwie grupy pacjentów: otrzymujących terapię profilaktyczną oraz terapię doraźną (*on-demand treatment*). W publikacji *Martinowitz 2013* zaznaczono, że pacjenci którzy ukończyli próbę *PROLONG-9FPa* będą włączeni do próby *PROLONG-9FPb* (NCT01496274), stąd wiadomo, że 15 chorych z pierwszego badania wzięło również udział w próbie opisanej w publikacji *Santagostino 2016*. Próba *PROLONG-9FP0*, opisana w publikacji *Santagostino 2012*, była wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem I fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia, które miało na celu ocenę efektu zwiększenia dawki rIX-FP na parametry farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwa (ang. *dose-escalation study*) tego leku. Z kolei w próbie *PROLONG-9FPc* uwzględniono tak pacjentów z badania *PROLONG-9FPb*, jak i chorych, którzy przeszli operację z zastosowaniem rIX-FP, a następnie otrzymali profilaktykę rIX-FP (badacze podali, że w taki sposób włączono 7 chorych, których opisano także w publikacjach *Négrier 2016* i *Curtin 2020*). Z kolei badanie *Oldenburg 2019* opierało się na retrospektywnej analizie kart pacjentów z 22 ośrodków *Comprehensive Care Centers*, *Hemophilia Treatment Centers* oraz regionalnych *Hemophilia Treatment Centers*.

W poszerzonej analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa rIX-FP w niniejszej analizie uwzględniono jedynie leczenie profilaktyczne, dlatego grupy leczenia doraźnego nie zostały opisane. Farmakokinetykę oceniano wśród wszystkich pacjentów uwzględnionych w danym badaniu, przed rozpoczęciem leczenia w ramach rutynowej profilaktyki lub schematu leczenia doraźnego.



Badania były próbami dobrej jakości – uzyskały 6/8 punktów w skali NICE. Podsumowanie metodyki analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35 Charakterystyka metodyki badań w populacji mieszanej; Idelvion (albutrepenonakog alfa).

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PROLONG-9FPa (Martinowitz 2013, Martinowitz 2015)</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez zaślepienia	IVB	6/8	<u>Skryning:</u> do 30 dni <u>Ocena farmakokinetyczna:</u> 10-14 dni <u>Okres leczenia:</u> do 44 tygodni ( do 20 tyg. dla grupy podania doraźnego, do 44 tyg. dla profilaktyki)	17	Ocena farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa	2 w 2 krajach (Izrael oraz Bułgaria)	CSL Behring
<i>PROLONG-9FPb (Santagostino 2016 i Gill 2019 oraz Curtin 2020)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji i zaślepienia	IVB	6/8	<u>skryning:</u> 1 miesiąc <u>leczenie:</u> minimum 12 miesięcy, do 27 miesięcy ocena farmakokinetyki: 14 dni <sup>^</sup>	63	Ocena farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa	32 ośrodki w 10 krajach	CSL Behring
<i>PROLONG-9FP0 (Santagostino 2012)</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji i zaślepienia	IVB	6/8	<u>Ocena farmakokinetyczna:</u> po pojedynczym podaniu <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> po 28 dniach	25	Ocena farmakokinetyki oraz bezpieczeństwa	16 ośrodków w 6 krajach	CSL Behring
<i>PROLONG-9FPc (Manuso 2020 oraz Curtin 2020)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej* i zaślepienia (faza wydłużona do próby <i>PROLONG-9FPb</i> )	IVB	6/8	<u>Średni okres leczenia:</u> 35,9 (SD: 11,04, mediana: 36,8, zakres: 7-49) miesiąca (pacjenci byli leczeni między lutym 2014 r. a czerwcem 2018 r.)	59	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa	29 ośrodków w 12 krajach	CSL Behring
<i>Oldenburg 2019</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej <sup>^^</sup>	IVC	6/8	średnia okresu leczenia: 36,9 tygodnia (mediana: 33; zakres: 8-89) <sup>^^^</sup>	81 w wieku 2-76 lat i 67 w wieku $\geq 12$ lat	Ocena skuteczności w populacji chorych uwzględnionych w oparciu o dostępne dane z kartotek medycznych	24 (Niemcy)	CSL Behring

<sup>^</sup> u pacjentów, u których nie wykonano oceny farmakokinetyki w poprzednich badaniach;

<sup>^^</sup> w badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak dostępne były dane odnośnie zużycia leku oraz efektywności w zapobieganiu krwawieniom przy zastosowaniu wcześniejszych terapii (rFIX oraz pdFIX), które zostały zestawione z wynikami rIX-FP uzyskanymi w badaniu i opisowo porównane;

<sup>^^^</sup> przedstawiono informacje dla 51 pacjentów, dla których dostępne były dane o epizodach krwawień; dla wszystkich uwzględnionych w badaniu 81 pacjentów średni czas leczenia wynosił 39 tygodni (mediana 37, zakres: 8-89).

\* w badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak wyniki przedstawiono osobno dla poszczególnych schematów podania (co 7, 10, 14 i 21 dni) stosowanych w próbie.

Wszystkie 5 uwzględnionych prób klinicznych były wielośrodkowymi, prospektywnymi badaniami bez randomizacji i zaślepienia. W dwóch (*PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*) wyróżniono różne grupy, w których porównywano rutynowe podanie profilaktyczne rIX-FP z postępowaniem doraźnym – w poszerzonej analizie uwzględniano jedynie rutynową profilaktykę, więc wyniki dodatkowych grup nie zostały przedstawione (ocenę farmakokinetyki przedstawiono jednak dla całej analizowanej grupy). Z kolei w próbie *PROLONG-9FP0* nie wprowadzono formalnej grupy kontrolnej, ale parametry farmakokinetyczne rIX-FP zostały porównane z wynikami oceny farmakokinetycznej wcześniej stosowanych preparatów (pdFIX lub rFIX), wraz z oceną istotności statystycznej różnic. Także w badaniu *Oldenburg 2019* nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak dostępne były dane odnośnie zużycia leku oraz efektywności w zapobieganiu krwawieniom przy zastosowaniu wcześniejszych terapii (rFIX oraz pdFIX), które zostały zestawione z wynikami rIX-FP uzyskanymi w badaniu i opisowo porównane. Również w próbie *PROLONG-9FPc* nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak wyniki przedstawiono osobno dla poszczególnych schematów podania (co 7, 10, 14 i 21 dni) stosowanych w próbie. Wszystkie badania były finansowane przez firmę CSL Behring.

Wielkość próby w badaniach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* określono w oparciu o wytyczne agencji regulujących leki, biorąc pod uwagę charakter choroby. Badania *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* składały się z kilku faz. W próbie *PROLONG-9FPa* pacjentów poddano skryningowi, który trwał do 30 dni, a następnie pacjenci poddawani byli ocenie farmakokinetycznej rIX-FP w okresie 10-14 dni. Potem następowała faza właściwego leczenia (profilaktyka lub leczenie w schemacie doraźnym), trwająca 3-5 miesięcy, z możliwością wydłużenia do 11 miesięcy w celu zapewnienia pacjentom leczenia przed włączeniem ich do kolejnych badań rIX-FP. Podobny schemat miało badanie *PROLONG-9FPb* – na początku był 30-dniowy okres skryningu, po którym następowała 14-dniowa faza oceny farmakokinetycznej. Następnie chorzy otrzymywali leczenie przez około 12 miesięcy. Założono, że badanie będzie kompletne, gdy 50 pacjentów uzyska czas ekspozycji na rIX-FP przynajmniej 50 dni, włączając w to czas leczenia podczas wcześniejszych badań – jednakże, okres leczenia został wydłużony do 27 miesięcy, aby umożliwić ciągłość leczenia pacjentom uwzględnianych w kolejnym badaniu. Leczenie prowadzono jako cotygodniową profilaktykę lub postępowanie doraźne do 26 tygodnia – po tym okresie, pacjenci z grupy profilaktyki mogli mieć zmienioną częstotliwość podawania leku – podanie co 10 dni, co 14 dni lub mogli pozostać na dotychczasowym, cotygodniowym schemacie (grupa 1). Z kolei pacjenci z grupy postępowania doraźnego, po 26 tygodniu przechodzili na leczenie profilaktyczne, z cotygodniowym podaniem leku (grupa 2). W próbie *PROLONG-9FP0* generalnie oceniano farmakokinetykę po pojedynczym podaniu leku oraz bezpieczeństwo w okresie do 28 dni po podaniu (szczegóły schematu dawkowania oraz

dokładne zasady podawania leku przedstawiono w rozdziale opisującym procedury stosowane w badaniu). W badaniu *PROLONG-9FPc*, a dokładniej w jego części dotyczącej populacji mieszanej dzieci i dorosłych, przedstawiono wyniki fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FPb*, do której włączono 59 pacjentów, leczonych między lutym 2014 r. a czerwcem 2018 r. Badanie zaprojektowano tak, by pacjenci zostali poddani około 100 dni ekspozycji, zgodnie z wymogami EMA.

Głównym celem badania *PROLONG-9FPa* była ocena bezpieczeństwa rIX-FP podawanego w profilaktyce, lub doraźnie w przypadku wystąpienia krwawień. Dodatkowo, oceniono również farmakokinetykę rIX-FP (25 IU/kg w okresie leczenia 10-14 dni), oraz skuteczność kliniczną profilaktyki. Z kolei w próbie *PROLONG-9FPb* głównym celem była ocena skuteczności terapii – w zakresie zapobiegania epizodom krwawień, podczas profilaktyki w porównaniu do postępowania doraźnego, a także ocena bezpieczeństwa w kontekście występowania przeciwciał zmniejszających aktywność FIX. Dodatkowymi punktami końcowymi w badaniu była ocena parametrów farmakokinetycznych, ocena hemostazy podczas terapii rIX-FP, a także ocena ogólna bezpieczeństwa. Głównym celem próby *PROLONG-9FPd* była ocena bezpieczeństwa dożylnego podania rIX-FP. Dodatkowo, w badaniu oceniono parametry farmakokinetyczne po pojedynczym podaniu 25, 50 lub 75 IU/kg rIX-FP, w porównaniu do farmakokinetyki wcześniej stosowanych produktów FIX (pdFIX lub rFIX), ocenionej po pojedynczym podaniu 50 IU/kg. Ocenę w każdym z badań przeprowadzono wśród pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Natomiast głównym punktem końcowym badania *PROLONG-9FPc* była ocena obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX (w postaci łącznej liczby pacjentów, u których je stwierdzono w ciągu około 4 lat badania). Dodatkowo analizowano także skuteczność stosowania rIX-FP w różnych schematach dawkowania (co 7, 10, 14 i 21 dni) pod względem ABR, jak i AsBR. Podano także informacje o zużyciu leku, jak i bezpieczeństwie. Z kolei w próbie *Oldenburg 2019* głównymi punktami końcowymi była ocena częstości epizodów krwawień oraz zużycie leku.

W tabeli poniżej podsumowano przeptyw chorych w analizowanych badaniach.

Tabela 36. Przeptyw chorych w badaniach prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa).

Badanie	Przeptyw chorych w badaniu
<i>PROLONG-9FPa</i>	Skriningowi poddano 17 pacjentów i wszyscy zostali włączeni do badania: 13 (76,5%) do grupy z profilaktyką oraz 4 (23,5%) do grupy podania doraźnego. Dwóch (11,8%) pacjentów nie uczestniczyło w ocenie farmakokinetyki, gdyż była ona wykonana w ramach poprzednich badań (dla rIX-FP). W grupie otrzymującej leczenie doraźne dwóch (50%) pacjentów przerwało leczenie z powodu przejścia do badania 3 fazy – zostali uwzględnieni w ocenie.

Badanie	Przebieg chorych w badaniu
<i>PROLONG-9FPO</i>	Skryningowi poddano 26 pacjentów, z czego do badania włączono 25 (96%) – jeden pacjent (4%) został wykluczony z powodu ciężkiego krwawienia w czasie skryningu. Wszyscy pozostali pacjenci ukończyli badanie.
<i>PROLONG-9FPb</i>	<p>W badaniu skryningowi poddano 69 pacjentów, z czego do badania włączono 63 (91,3%) – nie podano szczegółowej przyczyny wykluczenia trzech chorych. W analizie farmakokinetycznej wzięto udział 52 (82,5%) chorych, natomiast 11 (17,5%) taką analizę dla rIX-FP miało wykonaną przy okazji wcześniejszych badań.</p> <p>Grupa 1 (n = 40, profilaktyka): przerwanie leczenia: 3 (7,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (2,5%) z powodu AEs</li> <li>• 2 (5%) wycofanie zgody</li> </ul> <p>Grupa 2 (n = 23, podanie doraźne): przerwanie leczenia: 5 (21,7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (4,3%) z powodu AEs;</li> <li>• 3 (13,0%) utrata z obserwacji;</li> <li>• 1 (4,3%) złamanie protokołu badania.</li> </ul>
<i>PROLONG-9FPc</i>	59 pacjentów zostało włączonych do fazy wydłużonej badania <i>PROLONG-9FPb</i> , opisanej w próbie <i>PROLONG-9FPc</i> (52 z nich ukończyło badanie <i>PROLONG-9FPb</i> , a 7 przeszło najpierw operację z zastosowaniem rIX-FP, a następnie otrzymali oni profilaktykę rIX-FP); badanie ukończyło 54 (91,5%) chorych, a 5 z nich przerwało przedwcześnie z powodu: AE (1 chory), wycofania zgody (2) oraz na skutek decyzji badacza (2).
<i>Oldenburg 2019</i>	W badaniu podano, że z 81 chorych, 72 (89%) pacjentów było leczonych rIX-FP w ramach profilaktyki, a 59 (73%) otrzymywało także profilaktykę w trakcie wcześniejszej terapii FIX. Informacje na temat epizodów krwawień były dostępne dla 51 pacjentów, z których 42 było leczonych tak wcześniej, jak i rIX-FP w ramach profilaktyki.

W badaniu *PROLONG-9FPa* wszyscy pacjenci poddani skryningowi (n = 17) zostali włączeni do badania (13 vs 4, profilaktyka vs podanie doraźne) i wszyscy zostali uwzględnieni w ocenie efektywności klinicznej, przy czym zaznaczono że 2 (11,8%) pacjentów z grupy otrzymującej leczenie doraźne przeszło do badania 3 fazy, przerywając udział w badaniu, jednak zostali uwzględnieni w ocenie. W próbie *PROLONG-9FPO* skryningowi poddano 26 pacjentów, z czego tylko jeden (4%) został wykluczony z dalszego badania (przypadek ciężkiego krwotoku w trakcie skryningu) – z pozostałych 25 pacjentów, wszyscy ukończyli badanie. W badaniu *PROLONG-9FPb* z kolei skryningowi poddano 66 chorych, przy czym w dalszej części badania uwzględniono 63 (nie podano przyczyn wykluczenia dla tych trzech pacjentów). Pacjentów rozdzielono do dwóch grup, otrzymujących profilaktykę (n = 40), oraz otrzymujących leczenie doraźne (n = 23). Ogółem, leczenie przerwały 3 (7,5%) osoby w grupie profilaktyki oraz 5 (2,17%) w grupie leczenia doraźnego – w pierwszej z grup przyczynami były zdarzenia niepożądane (1 chorych [2,5%]) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (2 [5%]). W drugiej grupie jedna (4,3%) przerwała leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, jedna (4,3%) z powodu złamania protokołu badania, natomiast 3 osoby (13,0%) zostały utracone z obserwacji. 52 pacjentów z próby *PROLONG-9FPb* zostało włączonych do fazy wydłużonej w ramach badania *PROLONG-9FPc*. Ponadto w próbie tej uwzględniono dodatkowo 7 pacjentów, którzy najpierw przeszli operację z zastosowaniem rIX-FP, a następnie

otrzymali oni profilaktykę rIX-FP. Badanie ukończyło 54 (91,5%) chorych – przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia było: AE, wycofanie zgody przez pacjenta czy też decyzja badacza. W próbie *Oldenburg 2019* nie podano szczegółowej informacji na temat przepływu pacjentów – zaznaczono jednak, że wśród 81 pacjentów włączonych łącznie do badania, informacje na temat epizodów krwawień były dostępne dla 51 pacjentów, z których 42 było leczonych tak wcześniej, jak i rIX-FP w ramach profilaktyki.

## 7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W większości analizowanych badań kryteria selekcji pacjentów oparto na wytycznych Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee on Medicinal Products for Human Use – CHMP 2009*) – takiego warunku nie określono w próbach *PROLONG-9FPc* i *Oldenburg 2019*. Przeważnie w badaniach uwzględniono chłopców i mężczyzn w wieku 12-65 lat z umiarkowaną do ciężkiej (definiowaną przez aktywności FIX na poziomie  $\leq 2$  IU/dl lub 2%) hemofilią B, leczonych wcześniej produktami FIX – wyjątek stanowiła próba *Oldenburg 2019* oraz analiza *Curtin 2020* (ocena okołozabiegowe podania rIX-FP dla prób *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc*), gdzie nie zastosowano ograniczeń wiekowych. Ponadto w próbie *Oldenburg 2019* uwzględniano także pacjentów z łagodną postacią hemofilii B, którzy mogli być też zarówno leczeni, jak i nieleczeni. Szczegóły dotyczące kryteriów włączenia oraz wykluczenia w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Kryteria selekcji w badaniach prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa).

Kryterium	<i>PROLONG-9FP0</i>	<i>PROLONG-9FPa</i>	<i>PROLONG-9FPb</i>	<i>Oldenburg 2019</i>
Jednostka chorobowa	Hemofilia B (aktywność FIX $\leq 2$ IU/dl)	Hemofilia B (aktywność FIX $\leq 2\%$ )	Hemofilia B (aktywność FIX $\leq 2$ IU/dl) $\geq 2$ spontaniczne krwawienia w miesiącu, w ciągu 3-6 miesięcy przed badaniem (w przypadku kwalifikacji do grupy podania doraźnego)	Hemofilia B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości), która była leczona rIX-FP przez co najmniej 8 tygodni
Wiek	12-65 lat	12-65 lat	12-65 lat	bez ograniczeń
Płeć	męska	męska	męska	męska
Wcześniejsze leczenie	$\geq 150$ dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia	$\geq 150$ dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia	$\geq 150$ dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia	możliwe (w tym przypadku wymagano co najmniej 8 tygodni wcześniejszego leczenia produktami FIX) lub nie
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX w wywiadzie</li> <li>▪ CD4 <math>&lt; 200/\text{mm}^3</math></li> <li>▪ zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX w wywiadzie</li> <li>▪ CD4 <math>&lt; 200/\text{mm}^3</math> (w przypadku zakażenia HIV)</li> <li>▪ Liczba płytek krwi <math>&lt; 100\ 000/\mu\text{l}</math></li> <li>▪ Aktywność enzymów wątrobowych <math>\geq 5 \times \text{GGN}</math></li> <li>▪ Stężenie kreatyniny <math>\geq 2 \times \text{GGN}</math></li> <li>▪ zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX w wywiadzie lub w trakcie skryningu</li> <li>▪ uczulenie na jakikolwiek produkt FIX lub białka chomika chińskiego</li> <li>▪ aktywna terapia lekiem wpływającym na układ odpornościowy</li> <li>▪ liczba komórek CD4 <math>&lt; 200/\text{mm}^3</math></li> <li>▪ aktywność AST lub ALT <math>&gt; 5</math>-krotności górnej granicy normy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie zdefiniowano</li> </ul>

Ogółem, kryteria włączenia były niemal identyczne w większości uwzględnionych badań – natomiast w próbie *PROLONG-9FPb* od pacjentów kwalifikowanych do grupy leczenia doraźnego wymagano także obecności co najmniej 2 spontanicznych krwawień w miesiącu, w ciągu 3-6 miesięcy przed badaniem. W badaniach *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb* wcześniejsze leczenie zostało zdefiniowane jako ekspozycja na produkty FIX przez co najmniej 150 dni. Natomiast, jak już wspomniano wyżej, w próbie *Oldenburg 2019* uwzględniano pacjentów z hemofilią B, bez względu na stopień jej ciężkości, bez ograniczeń wiekowych, a także tych, którzy byli leczeni wcześniejszymi FIX (przez co najmniej 8 tygodni), jak i tych, którzy takiej terapii nie otrzymali. Natomiast w próbie *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Mancuso 2020* opisano wyniki w podgrupie chorych w wieku  $\geq 12$  lat, podano jedynie, że włączano pacjentów z hemofilią B (aktywność FIX  $\leq 2\%$ ), którzy uczestniczyli w badaniu *PROLONG-9FPb*

lub chorych, którzy poddani zostali operacji z użyciem rIX-FP, a następnie kontynuowali terapię profilaktyczną tym lekiem.

Przyczyny wykluczenia pacjentów z większości analizowanych badań obejmowały obecność przeciwciał hamujących aktywność FIX, małą liczbę komórek CD4 ( $< 200/\text{mm}^3$ ) czy obecność zaburzeń krzepnięcia innych niż hemofilia typu B (tego kryterium nie wymagano w badaniu *PROLONG-9FPb*). W badaniach *PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb* chorych dyskwalifikowała także aktywność enzymów wątrobowych  $\geq 5$ -krotność górnej granicy wartości prawidłowej. W próbie *PROLONG-9FPb* dodatkowo zaznaczono, że nie uwzględniano pacjentów uczulonych na jakikolwiek produkt FIX lub białka chomika chińskiego (komórki jajowe tego zwierzęcia wykorzystywane są do produkcji preparatu rIX-FP) oraz pacjentów z aktywną terapią lekiem modulującym układ odpornościowy. W próbie *Oldenburg 2019* i *PROLONG-9FPc* nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia.

### 7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki wyjściowe chorych uwzględnionych w analizowanych badaniach. Dla prób *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* przedstawiono dodatkowo charakterystykę pacjentów w grupach otrzymujących leczenie profilaktyczne, które były uwzględniane w ocenie skuteczności – czyli w grupie otrzymującej rutynową profilaktykę w badaniu *PROLONG-9FPa*, oraz obie grupy (1 oraz 2) badania *PROLONG-9FPb*, gdzie chorzy otrzymywali profilaktykę rutynową przez cały okres badania (grupa 1), lub od 26 tygodnia po wcześniejszym okresie leczenia doraźnego (grupa 2). Zestawiono wybrane charakterystyki pacjentów, istotne z punktu widzenia niniejszej analizy – wiek, masę ciała oraz dane o wcześniej prowadzonej terapii, a także informacje o wcześniejszej częstotliwości krwawień – jeśli były dostępne.

Tabela 38. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań oceniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa).

Oceniany parametr	PROLONG-9FPa		PROLONG-9FPO	PROLONG-9FPb			PROLONG-9FPc	Oldenburg 2019 <sup>^^</sup>
	Rutynowa profilaktyka	Ogółem	Ogółem	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3		
Liczba chorych <sup>^</sup>	13	17	25	40	23	63	59	67
Wiek, średnia (zakres) [lata]	23,2 (13-42)	26,1 (13-46)	35,0 (15-58)	31,6 (SD: 15,2)	35,3 (SD: 11,1)	33,0 (SD: 13,9)	36,1 (13-63)	31,44 (SD: 14,4); mediana 26,0 (zakres: 12,0-76,0)
Pacjenci < 18 r.ż., n (%)	3 (23,1%)	3 (17,6%)	1 (4%)	7 (17,5%*)	0 (0,0%)	7 (11,1%*)	5 (8,5%)	bd.
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	64,1 (zakres: 36,0-83,8)	66,8 (zakres: 36,0-93,0)	bd.	69,6 (14,4)	75,1 (20,7)	71,6 (17,0)	bd.	31,44 (SD: 14,4); mediana 26,0 (zakres: 12,0-76,0)
Wcześniejszy schemat leczenia – profilaktyka, n (%)	10 (76,9%)	10 (58,8%)	bd.	40 (100%)	0 (0,0%)	40 (63,5%)	bd.	53 (79,1%)
Wcześniejszy schemat leczenia – podanie dożarne, n (%)	3 (23,1%)	7 (41,2%)	bd.	0 (0,0%)	23 (100%)	23 (36,5%)	bd.	12 (17,9%)**
ABR, średnia (SD)	14,0 (17,97)	17,1 (16,63)	bd.	3,4 (3,8)	24,3 (7,3)	bd.	bd.	bd.
ABR, mediana (IQR)	bd.	bd.	bd.	2,0 (0; 4,5)	23,5 (22; 28)	bd.	bd.	bd.
AsBR, średnia (SD)	9,2 (14,73)	13,4 (15,02)	bd.	1,5 (2,2)	16,6 (8,6)	bd.	bd.	bd.
AsBR, mediana (IQR)	bd.	bd.	bd.	0 (0; 2)	17,0 (10; 24)	bd.	bd.	bd.
Wcześniejsze leczenie – rFIX, n (%)	bd.	bd.	bd.	20 (50%)	7 (30,4%)	27 (42,8%)	bd.	42 (62,7%***)
Wcześniejsze leczenie – pdFIX, n (%)	bd.	bd.	bd.	9 (22,5%)	12 (52,2%)	21 (33,3%)	bd.	23 (34,3%)
Wcześniejsze leczenie – rIX-FP*, n (%)	bd.	bd.	bd.	11 (27,5%)	4 (17,4%)	15 (23,8%)	bd.	bd.

\* pacjenci wcześniej uwzględnieni w próbie PROLONG-9FPa;

\*\* 2 (3,0%) pacjentów nie otrzymało wcześniej leczenia;

\*\*\* nonakog alfa;

<sup>^</sup> dla badań PROLONG-9FPa oraz PROLONG-9FPb przedstawiono charakterystyki dla grup otrzymujących leczenie profilaktyczne, które były uwzględniane w niniejszej analizie; dla próby PROLONG-9FPO przedstawiono charakterystykę całej włączonej populacji;

<sup>^^</sup> przedstawiono informacje dla podgrupy pacjentów w wieku ≥ 12 lat, wśród 42 pacjentów, którzy byli leczeni profilaktyką przed i w trakcie badania 76% chorych miało ciężką hemofilię B, 19% umiarkowaną, a 5% łagodną.

Po pierwsze wskazać trzeba, że jak wynika z aktywności FIX określonej w kryteriach włączenia, w badaniach z programu PROLONG-9FP uwzględniono pacjentów z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią



B. Z kolei w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat z próby *Oldenburg 2019* chorzy z ciężką hemofilią B stanowili 67,2%, natomiast pozostałych (32,8%) charakteryzowała łagodna/umiarkowana postać choroby.

Średnia wieku ocenianych pacjentów była wyraźnie niższa w badaniu *PROLONG-9FPa*, w porównaniu do pozostałych dwóch badań – wyniosła 26,1 (zakres: 13-46) lat, podczas gdy w próbie *PROLONG-9FPO* średnia wieku wyniosła 35,0 (zakres: 15-58) lat, a w próbie *PROLONG-9FPb* 33,0 (SD: 13,9) lat. Była ona zbliżona także w próbie *Oldenburg 2019*, gdzie w podgrupie chorych w wieku  $\geq 12$  lat wyniosła 31,44. W fazie wydłużonej badania *PROLONG-9FPb*, opisaney w próbie *PROLONG-9FPc*, średnia wieku pacjentów wyniosła 36,1 lat. Największy procentowy udział populacji stanowiącej przedmiot niniejszej oceny – chorych  $< 18$  r.ż. – odnotowano w badaniu *PROLONG-9FPa* (3 pacjentów, 17,6%), mniejszy był w badaniu *PROLONG-9FPb* (7 pacjentów, 11,1%) i jego fazie wydłużonej (5 pacjentów, 8,5%). W próbie *PROLONG-9FPO* obecny był tylko 1 (4%) chorych poniżej 18 roku życia. Średnią masę ciała przedstawiono w badaniach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* i wyniosła ona odpowiednio 66,8 (zakres: 36,0-93,0) oraz 71,6 (SD: 17,0) kg.

Wcześniejsze leczenie w postaci profilaktyki stosowano u wszystkich chorych z grupy 1 badania *PROLONG-9FPb* oraz u większości chorych z badania *PROLONG-9FPa*: 10 (76,9%), pozostali chorzy z tych badań otrzymywali wcześniej jedynie leczenie w schemacie doraźnym. Przekładało się to na średnioroczną częstość krwawień (ABR) – wyjściowo wyniosła ona 14,0 (SD: 17,97) w grupie rutynowej profilaktyki badania *PROLONG-9FPa* oraz 3,4 (SD: 3,8) w grupie 1 badania *PROLONG-9FPb* (gdzie wszyscy chorzy przed badaniem otrzymywali rutynową profilaktykę), natomiast w grupie 2 (wszyscy chorzy przed badaniem na leczeniu doraźnym) częstość ta była znacznie wyższa i wyniosła 24,3 (SD: 7,3). Dla porównania, w obrębie badania *PROLONG-9FPa*, w grupie chorych otrzymujących wcześniej tylko leczenie w schemacie doraźnym (3/13 [23,1%] pacjentów w ramieniu otrzymującym profilaktykę w badaniu *PROLONG-9FPa*) liczba średniorocznych krwawień była znacznie wyższa niż w grupie otrzymującej wcześniej rutynową profilaktykę – średnio 43,3 zdarzenia (w porównaniu z 5,2 zdarzeniami w grupie 10/13 [76,9%] chorych otrzymujących wcześniej profilaktykę). Także w próbie *Oldenburg 2019* większość pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat (79,1%) otrzymywała wcześniejszą terapię w ramach leczenia profilaktycznego (2 chorych nie otrzymało wcześniej terapii).

W badaniu *PROLONG-9FPa* podano dodatkowo średnią liczbę dni ekspozycji na wcześniejsze leczenie FIX, która wyniosła 861,9 (SD: 353,61) dni u chorych przydzielonych do grupy rutynowej profilaktyki, oraz 815 (SD: 323,46) w całej analizowanej grupie.

W próbie *PROLONG-9FPb* przedstawiono dodatkowo informacje o rodzaju preparatu stosowanego we wcześniejszej terapii – ponad 40% pacjentów otrzymywało rFIX (27 [42,8%]), 21 (33,3%) chorych otrzymywało pdFIX, natomiast 15 (27,5%) chorych w grupie profilaktyki otrzymywało wcześniej rIX-FP – byli to pacjenci uczestniczący w badaniu *PROLONG-9FPa*. Z kolei w badaniu *Oldenburger 2019* wcześniejsze leczenie rFIX otrzymywało ponad 60% pacjentów, a pdFIX blisko 35%.

### 7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Informacje o schemacie leczenia zastosowanym w poszczególnych badaniach włączonych do poszerzonej oceny rIX-FP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Opis interwencji ocenianej w badaniach uwzględniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (*albutrepenonakog alfa*).

Badanie	Interwencja
<i>PROLONG-9FPa</i>	<p><b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 25 IU/kg rIX-FP</p> <p><b>Profilaktyka:</b> cotygodniowe podanie rIX-FP w dawce początkowej <math>30 \pm 5</math> IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza (średnia dawka 55 IU/kg)</p> <p><b>Podanie doraźne:</b> dawka dopasowana indywidualnie w oparciu o profil farmakokinetyczny, wytyczne WFH oraz lokalne standardy postępowania, minimalnie 25 IU/kg rIX-FP (chorzy z ramienia profilaktyki otrzymali w leczeniu krwawień średnią dawkę 62 IU/kg, natomiast chorzy z ramienia schematu doraźnego – 28 IU/kg)</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>PROLONG-9FP0</i>	<p><b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 25, 50 lub 75 IU/kg rIX-FP</p> <p><b>Profilaktyka:</b> nie prowadzono profilaktyki rIX-FP</p> <p><b>Podanie doraźne:</b> nie prowadzono leczenia doraźnego rIX-FP</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>PROLONG-9FPb</i>	<p><b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 25 lub 50 IU/kg rIX-FP</p> <p><b>Profilaktyka:</b> cotygodniowe podanie rIX-FP w dawce początkowej 35-50 IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza; po 26 tyg. możliwość zmiany częstości dawkowania na co 10 lub 14 dni z dawką 75 IU/kg, po spełnieniu kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak spontanicznych epizodów krwawień przez co najmniej 4 tyg. przed zmianą częstości dawkowania</li> <li>• Dawka <math>\leq 40</math> IU/kg w przypadku zmiany na podanie co 14 dni</li> <li>• Dawka <math>\leq 50</math> IU/kg w przypadku zmiany na podanie co 10 dni</li> </ul> <p><b>Podanie doraźne:</b> według decyzji lekarza 35-50 IU/kg, po 26 tyg. pacjenci przechodzili na schemat profilaktyki cotygodniowo w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>PROLONG-9FPc</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> Pacjenci z fazy badania zostali wyjściowo przydzieleni do leczenia profilaktycznego rIX-FP w schemacie co 7 (n = 19), co 10 (n = 13) i co 14 (n = 27) dni<sup>^</sup>. W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 35-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg (przez okres pierwszych 6 miesięcy).</p> <p>Po każdym 6-miesięcznym okresie badacz mógł zmienić częstość podawania na podstawie oceny skuteczności, bezpieczeństwa, przestrzegania zaleceń przez pacjenta i/lub jego preferencji (w trakcie tych 6</p>

Badanie	Interwencja
	<p>miesiący nie zmieniano schematu, chyba, że było to niezbędne dla bezpieczeństwa chorego). Co więcej chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat, którzy byli dobrze kontrolowani w schemacie podawania rIX-FP co 14 dni, mogli przejść na schemat co 21 dni w dawce 100 IU/kg (wymagano, aby przeszli oni także ocenę farmakokinetyczną z tą dawką). Ogółem leczenie kontynuowano, aby osiągnąć około 100 dni ekspozycji.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
Oldenburg 2019	<p><b>Profilaktyka:</b> 89,6% chorych otrzymywało profilaktykę rIX-FP w średniej tygodniowej dawce 44,1 IU/kg w postaci wlewu dożylnego (41 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 co 2-3 dni, 3 co 3,5 dnia, 2 co 4-6 dni, 9 co 9-11 dni, 3 co 14 dni i 1 co 21 dni); część pacjentów otrzymała także rIX-FP jako podanie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia lub okołożabiegowo</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>

<sup>^</sup> ostatecznie w analizach uwzględniono 21 chorych dla podania rIX-FP co 7 dni, 10 pacjentów dla podania co 10 dni, 40 chorych dla podania co 14 dni i 11 pacjentów co 21 dni; aby być uwzględnieni w analizie w danym schemacie pacjenci musieli być nim leczeni przez co najmniej 12 tygodni.

W badaniach *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb* wykonano ocenę farmakokinetyczną leku po pojedynczym podaniu rIX-FP, jednak zastosowana dawka różniła się między badaniami. W próbie *PROLONG-9FPa* było to 25 IU/kg, w próbie *PROLONG-9FPb* 25 lub 50 IU/kg, natomiast w próbie *PROLONG-9FPb* oceniano farmakokinetykę trzech różnych dawek rIX-FP: 25, 50 oraz 75 IU/kg. W próbie *Mancuso 2020* wymagano oceny farmakokinetycznej tylko u pacjentów, którzy przechodzili ze schematu podawania rIX-FP co 14 dni na co 21 dni.

W badaniach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* oceniano także efektywność profilaktyki oraz schematu doraźnego leczenia rIX-FP. W obu próbach profilaktykę prowadzono w schemacie cotygodniowego podania rIX-FP w postaci wlewu dożylnego, w dawce początkowej  $30 \pm 5$  IU/kg (średnio 55 IU/kg, badanie *PROLONG-9FPa*) oraz 35-50 IU/kg (badanie *PROLONG-9FPb*). Dla podania doraźnego, dawkę ustalano według decyzji lekarza, w oparciu o profil pacjenta, wytyczne WFH oraz lokalną praktykę, minimalnie 25 IU/kg w badaniu *PROLONG-9FPa*, oraz 35-50 IU/kg w badaniu *PROLONG-9FPb*.

W próbie *PROLONG-9FPb* pacjenci otrzymujący profilaktykę mieli możliwość zmiany częstości podania leku od 26 tygodnia badania – na podanie co 10 lub co 14 dni, w ustalonej dawce 75 IU/kg. Aby zmienić częstość podawania pacjenci musieli spełnić określone warunki – brak spontanicznych epizodów krwawień przez co najmniej 4 tygodnie przed zmianą schematu dawkowania, oraz otrzymywać dawkę rIX-FP  $\leq 40$  IU/kg przy przejściu na schemat z podaniem co 14 dni, lub  $\leq 50$  IU/kg przy przejściu na schemat z podaniem co 10 dni. Chorzy otrzymujący leczenie doraźne, po 26 tygodniu przechodzili na leczenie profilaktyczne, z dawką 35-50 IU/kg podawaną cotygodniowo. W fazie wydłużonej do tej próby, badaniu *PROLONG-9FPc* (dane z publikacji *Mancuso 2020* w populacji chorych w wieku  $\geq 12$  lat) pacjenci mogli kontynuować profilaktykę rIX-FP co 7, 10 i 14 dni, a dla dorosłych chorych, którzy byli dobrze

kontrolowani w schemacie podawania leku co 14 dni, przewidziano możliwość wydłużenia odstępu między dawkami do 21 dni.

W próbie *Oldenburg 2019* nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat stosowanej interwencji. Dla chorych w wieku  $\geq 12$  lat podano, że 89,6% z nich otrzymywało lek jako profilaktykę, zaś 10,4% pacjentów doraźnie. Średnia tygodniowa dawka rIX-FP w ramach leczenia profilaktycznego wynosiła 44,1 IU/kg i większość pacjentów (68%) otrzymywało ją co 7 dni.

W próbie *PROLONG-9FPa* podano, że czas ekspozycji na rIX-FP wyniósł ogółem 718 dni, ze średnią liczbą dni ekspozycji 51,5 w grupie otrzymującej rutynową profilaktykę, oraz 12 dni w grupie schematu doraźnego. Dziewięciu pacjentów otrzymujących rutynową profilaktykę uzyskało przynajmniej 50 dni ekspozycji podczas badania. W badaniu *PROLONG-9FPb* podano, że ogółem w badaniu wykonano 3907 iniekcji leku, ze średnią liczbą dni ekspozycji 64,8 na pacjenta (72,4 w grupie 1 oraz 51,5 w grupie 2). Mediana czasu leczenia (IQR) wyniosła w grupie 1 dla schematu podawania rIX-FP co 7 dni 38,4 (30,0; 82,3) tygodnia, co 10 dni 34,3 (21,3; 58,6) tygodnia i co 14 dni 55,1 (37,0; 63,6) tygodnia.

## 7.4 Ocena parametrów farmakokinetycznych

Ocenę farmakokinetyczną przedstawiono w badaniach *PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb*, ale rozbudowaną analizę farmakokinetyki dla różnych dawek, wraz z porównaniem do wcześniej stosowanych FIX, przeprowadzono w próbie *PROLONG-9FP0*. Wyniki badań *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP, badania *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

Parametr	<i>PROLONG-9FPa</i> rIX-FP 25 IU/kg, N = 15	<i>PROLONG-9FPb</i> rIX-FP 25-50 IU/kg, N = 63 <sup>^</sup>
IR* [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,52	1,27
AUC [IU×h/dl]	bd.	7176
t <sub>1/2</sub> [h]	94,8	101,7
CL [ml/h/kg]	bd.	0,769

<sup>^</sup> 15 chorych, którzy mieli wykonaną ocenę PK w ramach wcześniejszych badań, mieli powtórzoną ocenę PK około 26 tygodnia badania, tuż przed zmianą otrzymywanego schematu leczenia.

W próbie *PROLONG-9FPa* ocenę farmakokinetyki wykonano wśród 15 pacjentów którzy nie otrzymywali wcześniej rIX-FP (2 pozostałych chorych otrzymywało rIX-FP wcześniej i nie byli uwzględniani w ocenie farmakokinetyki). Zaznaczono jedynie, że po podaniu pojedynczej dawki 25 IU/kg rIX-FP współczynnik odzysku IR wyniósł 1,52 (IU/dl)/(IU/kg), natomiast czas półtrwania wyniósł 94,8 godzin. Z kolei w próbie

*PROLONG-9FPb* po podaniu 25 lub 50 IU/kg rIX-FP wskaźnik IR wyniósł 1,27 (IU/dl)/(IU/kg), czas półtrwania 101,7 godzin, AUC 7176 h×IU/dl, a klirens 0,769 ml/h/kg. Po powtórnym podaniu 50 IU/kg rIX-FP, wyniki były podobne do tych uzyskanych poprzednio i nie zaobserwowano zależności od czasu lub efektu akumulacji leku. W próbie *PROLONG-9FPa* podano, że profil farmakokinetyczny (aktywność FIX) po podaniu 25 IU/kg rIX-FP był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 50 IU/kg rFIX lub pdFIX, oraz że prób 5% aktywności (spadek aktywności) FIX był osiągnięty znacznie wcześniej w przypadku rFIX lub pdFIX, pomimo zastosowania dwukrotnie wyższej dawki tych preparatów, niż preparatu rIX-FP. W badaniu *PROLONG-9FPb* podano, że po pojedynczym podaniu rIX-FP, średnia aktywność FIX utrzymywała się > 5 IU/dl do 10 dnia po podaniu 25 IU/kg, i do 14 dni po podaniu 50 IU/kg.

Wyniki uzyskane w ramach badania *PROLONG-9FP0* dla różnych dawek rIX-FP, w porównaniu do farmakokinetyki wcześniej stosowanego rFIX w dawce 50 IU/kg przedstawiono w tabeli poniżej. Nie przedstawiono wyników dla porównania z pdFIX, również prezentowanego w badaniu – takie porównanie nie było celem niniejszej analizy.

Tabela 41. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP vs rFIX, badanie *PROLONG-9FP0*.

Parametr	Średnia (% CV)			
	rIX-FP 25 IU/kg N = 7	rIX-FP 50 IU/kg N = 13	rIX-FP 75 IU/kg N = 8	Wcześniejszy rFIX 50 IU/kg N = 8
IR* [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,653 (0,19)	1,376 (0,28)	1,084 (0,19)	0,945 (0,24)
AUC [IU×h/dl]	4192,42 (1627,90)	7089,87 (1622,83)	8995,24 (1757,80)	976,76 (164,82)
t <sub>1/2</sub> [h]	104,71 (55,08)	91,57 (20,74)	98,82 (17,48)	17,23 (2,28)
CL <sup>^</sup> [ml/h/kg]	0,73 (0,46)	0,75 (0,19)	0,87 (0,17)	5,24 (0,85)
V <sub>ss</sub> <sup>^</sup> [dl/kg]	85,4 (24,2)	91,6 (15,0)	119,4 (27,0)	132,5 (34,1)
MRT [h]	136,00 (47,27)	127,03 (22,66)	138,13 (20,69)	25,13 (3,72)

W przypadku każdej z zastosowanych dawek rIX-FP, wskaźnik odzysku IR był wyższy niż ten obserwowany po podaniu 50 IU rFIX; dla odpowiadających sobie dawek 50 IU/kg wartości IR były około 1,5 razy wyższe dla rIX-FP i wyniosły 1,376 (SD: 0,28) vs 0,945 (SD: 0,24), rIX-FP vs rFIX. Preparat rIX-FP, dla każdej z dawek, charakteryzował się również znacznie większą powierzchnią pod krzywą zależności stężenia od czasu (7089,97 [SD: 1622,83] vs 976,76 [SD: 164,82] IU×h/dl, 50 IU/kg rIX-FP vs rFIX), dłuższym o 74 godziny okresem półtrwania (91,57 [SD: 20,74] vs 17,23 [SD: 2,28] godzin), prawie 7-krotnie wolniejszym klirensiem (0,75 [SD: 0,19] vs 5,24 [0,85] ml/h/kg) oraz ogólnie dłuższym (o około 100 godzin) czasem pozostawania w organizmie pacjenta (127,03 [SD: 22,66] vs 25,13 (SD: 3,72) godzin). Objętość

dystrybucji  $V_{ss}$  była niższa w przypadku rIX-FP, w porównaniu do rFIX – dla dawki 50 IU/kg wyniosła odpowiednio 91,6 (SD: 15,0) oraz 132,5 (SD: 34,1) dl/kg.

W badaniu *PROLONG-9FP0* przedstawiono analizę stosunku wartości poszczególnych parametrów farmakokinetycznych po podaniu 50 IU/kg rIX-FP do wartości po podaniu 50 IU/kg rFIX, dla dopasowanych par pacjentów ( $n = 8$  w każdej z grup) przedstawiając wynik wraz z 95% przedziałem ufności i oceną istotności statystycznej. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Porównanie stosunku wartości poszczególnych parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP vs rFIX, badanie *PROLONG-9FP0*.

Parametr	rIX-FP 50 IU/kg N = 8	rFIX 50 IU/kg N = 8	RR (95% CI); p
IR* [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,32	0,92	<b>1,44 (1,25; 1,65); p = 0,002</b>
AUC [IU×h/dl]	7142	965	<b>7,40 (6,27; 8,74); p &lt; 0,001</b>
$t_{1/2}$ [h]	89,88	17,10	<b>5,26 (4,20; 6,59); p &lt; 0,0001</b>
CL [ml/h/kg]	0,71	5,18	<b>0,14 (0,12; 0,16); p &lt; 0,001</b>
MRT [h]	128,87	24,90	<b>5,17 (4,29; 6,24); p &lt; 0,001</b>

Wszystkie oceniane parametry farmakokinetyczne wskazywały na istotne różnice ( $p < 0,05$ ) pomiędzy preparatem rIX-FP a rFIX – w przypadku tego pierwszego obserwowano istotne zwiększenie wskaźnika odzysku IR, o 44%, ponad 7-krotne zwiększenie AUC, ponad 5-krotne wydłużenie czasu półtrwania, zmniejszenie o około 86% klirensu oraz ponad 5-krotne wydłużenie czasu pozostawania leku w organizmie.

## 7.5 Skuteczność kliniczna

### 7.5.1 Epizody krwawień

Informacje odnośnie częstości występowania epizodów krwawień przedstawiono w trzech analizowanych badaniach, *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FPb* i *Oldenburg 2019*. W pierwszym z tych badań podano jedynie średnie wartości średniorocznej częstości krwawień spontanicznych oraz krwawień ogółem. Wyniki przedstawiono jedynie dla grup, które otrzymywały rIX-FP w ramach profilaktyki. W przypadku badania *PROLONG-9FPb* główne wyniki oceny średniorocznych krwawień podano dla grupy 2, początkowo otrzymującej leczenie doraźne, a następnie profilaktykę (wyniki dotyczą okresu profilaktyki), oraz dla pacjentów z grupy 1, którzy otrzymywali leczenie w schemacie cotygodniowym, co 10 dni i co 14 dni. Dla median AsBR oraz ABR przedstawiono dla porównania również dane odnośnie wcześniejszej terapii FIX, przed rozpoczęciem badania (dla badania *Oldenburg 2019* podano średnią ABR).

Tabela 43. Ocena średniorocznej częstości krwawień, badanie *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FPb* oraz *Oldenburg 2019*.

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i> N = 13	<i>PROLONG-9FPb</i> , grupa 1, podanie co 7 dni N = 40	<i>PROLONG-9FPb</i> , grupa 1, podanie co 10 dni N = 7	<i>PROLONG-9FPb</i> , grupa 1, podanie co 14 dni N = 21	<i>PROLONG-9FPb</i> , grupa 2 N = 19 <sup>^</sup>	<i>Oldenburg</i> 2019
Pacjenci z ≥ 1 spontanicznym epizodem krwawienia, n (%)	7 (53,8%*)	bd.	bd.	bd.	9 (47,4%)	bd.
AsBR, mediana (IQR)	1,26 (średnia) Uprzednio: 9,2 (SD: 14,73)	0,00 (0,00; 0,00) Uprzednio: 0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 0,00) Uprzednio: bd.	0,00 (0,00; 1,00) Uprzednio: bd.	0,00 (0,00; 0,96) Uprzednio: 17,0 (10; 24)	bd.
AsBR, częstość (95% CI)	bd.	0,65 (0,37; 1,13)	0,56 (0,27; 1,17)	0,83 (0,38; 1,77)	0,55 (0,233; 1,322)	bd.
ABR ogółem, mediana (IQR)	4,35 (średnia) Uprzednio: 14,0 (SD: 17,97)	0,00 (0,00; 1,87) Uprzednio: 2,0 (0; 4,5)	0,00 (0,00; 1,78) Uprzednio: bd.	1,08 (0,00; 2,70) Uprzednio: bd.	1,58 (0,00; 4,06) Uprzednio: 23,5 (22; 28)	średnia 0,3 (SD: 0,7) <sup>^^</sup> Uprzednio pod- czas terapii ja- kimkolwiek FIX: 2,8 (SD: 3,0) Uprzednio pod- czas terapii no- nakogiem alfa: 3,5 (SD: 3,2)
ABR ogółem, częstość (95% CI)	bd.	1,58 (1,02; 2,44)	1,69 (0,87; 3,28)	1,61 (0,93; 2,80)	2,22 (0,942; 5,243)	bd.
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	bd.	0,00 (0,00; 1,53) Uprzednio: bd.	0,00 (0,00; 0,88) Uprzednio: bd.	0,00 (0,00; 1,04) Uprzednio: bd.	bd.	bd.
ABR, krwotok do stawu, częstość (95% CI)	bd.	1,13 (0,70; 1,84)	0,92 (0,41; 2,04)	1,11 (0,51; 2,41)	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> wyniki dla grupy otrzymującej profilaktykę od 26 tygodnia badania (wcześniej podanie doraźne), dane dotyczą jedynie okresu profilaktyki;<sup>^^</sup> przedstawiono wyniki dla 25 chorych w wieku ≥ 12 lat, leczonych co 7 dni przez co najmniej 8 tygodni; bez względu na schemat podania kolejnej dawki średnia ABR wyniosła 0,2 (SD: 0,6) dla 38 chorych (odpowiednio w grupach tych brak krwawień stwierdzono u 20 i 32 pacjentów); z kolei biorąc pod uwagę tylko chorych leczonych przed i w trakcie badania profilaktycznie (bez względu na wiek) średnia ABR wyniosła odpowiednio 0,4 (SD: 0,7) i 0,3 (SD: 0,6), przy 21/28 i 34/42 chorych bez krwawień.

W badaniach *PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb* u około połowy pacjentów (53,8% oraz 47,4%) odnotowano przynajmniej jeden epizod spontanicznego krwawienia. W próbie *PROLONG-9FPa* średnioroczna liczba spontanicznych krwawień wyniosła 1,26, natomiast krwawień ogółem – 4,35. W drugim badaniu nie podano średnich, a mediany oraz częstość występowania AsBR oraz ABR. Mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 0,00) w grupie 1 dla podania co 7 i 10 dni oraz 0,00 (IQR: 0,00; 1,00) w grupie 1 dla

podania co 14 dni, oraz 0,00 (IQR: 0,00; 0,96) w grupie 2, natomiast wartości te dla ABR wyniosły odpowiednio 0,00 (IQR: 0,00; 1,87), 0,00 (IQR: 0,00; 1,78), 1,08 (IQR: 0,00; 2,70) i 1,58 (IQR: 0,00; 4,06). Z kolei mediany dla ABR krwotoków do stawu w grupie 1 wyniosły 0,00 (IQR: 0,00; 1,53) dla podania co 7 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 0,88) dla podania co 10 dni i 0,00 (IQR: 0,00; 1,04) dla podania co 14 dni.

Obliczona średnioroczna częstość krwawień spontanicznych była zbliżona w grupie 1 (dla podania co 7 dni) oraz grupie 2: 0,65 (95% CI: 0,37; 1,13) i 0,55 (95% CI: 0,233; 1,322), natomiast częstość rocznych krwawień ogółem była nieco niższa w grupie 1 – 1,58 (95% CI: 1,02; 2,44), w porównaniu do grupy 2, gdzie wyniosła 2,22 (95% CI: 0,942; 5,243). Średnioroczna częstość krwawień do stawu z kolei wynosiła 1,13 (95% CI: 0,70; 1,84). Zbliżone wartości częstości AsBR, ABR ogółem, jak i krwotoków do stawów względem podania co 7 dni odnotowane także dla podań co 10 i 14 dni. W ramach porównania wewnątrzobnicznego wykazano, że częstość krwawień u pacjentów w 14-dniowym schemacie była porównywalna do wyniku u chorych otrzymujących rIX-FP co tydzień – średnia różnica w AsBR wyniosła -0,79 (95% CI: -1,780; 0,197) epizodów krwawień/rok/pacjenta, średnia różnica w ABR ogółem -1,25 (95% CI: -2,562; 0,070) epizodów krwawień/rok/pacjenta, średnia różnica w ABR krwotoków do stawu -0,97 (95% CI: -2,197; 0,249) epizodów krwawień/rok/pacjenta.

W próbie *Oldenburg 2019* podano, że średnia ABR (dla wszystkich pacjentów, nie tylko w wieku  $\geq 12$  lat) podczas profilaktyki rIX-FP przez co najmniej 8 tygodni wyniosła 0,3 (SD: 0,6) w porównaniu do 2,6 (SD: 2,9) podczas terapii wcześniejszymi produktami FIX. Odpowiednio wśród tych pacjentów u 81% nie stwierdzono żadnych krwawień w porównaniu do 24% (mediany wyniosły odpowiednio 0 i 1,2). W podgrupie chorych, które zmieniły profilaktykę nonakogiem alfa na rIX-FP wartości średniej ABR spadły z 3,2 (SD: 3,1) na 0,4 (SD: 0,7). Podobne obserwacje poczyniono biorąc pod uwagę profilaktykę rIX-FP przez co najmniej 12 i 26 tygodni, odpowiednio redukcja średniej ABR z 3,3 (SD: 3,1) podczas terapii nonakogiem alfa na 0,3 (SD: 0,6) i z 2,8 (SD: 2,7) na 0,3 (SD: 0,7) (przy tym zwiększył się odsetek pacjentów bez krwawień, odpowiednio z 15% do 79% i z 19% do 81%). Z kolei w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat leczonych rIX-FP co 7 dni odnotowano redukcję średniej ABR do 0,3 (SD: 0,7) wobec wcześniejszej wartości 3,5 (SD: 3,2) podczas terapii nonakogiem alfa. Wśród 5 chorych, którzy zmienili schemat leczenia z podania doraźnego na leczenie profilaktyczne, średni czas leczenia rIX-FP wyniósł 45 tygodni (mediana 50 tygodni, zakres 32-54), natomiast czas leczenia wcześniejszymi lekami wynosił 52 tygodnie. Średnia ABR uległa zmniejszeniu od 5,3 (SD: 2,8) do 0,2 (SD: 0,4) u tych pacjentów. U 4 (80%) stwierdzono zmniejszenie ABR do 0 (od zakresu 1-8), a u 1 pacjenta odnotowano zmniejszenie ABR od 5 do 1.



W badaniu *PROLOGN-9FPb* zaznaczono także, że w obrębie grupy 2 podczas profilaktyki rIX-FP odnotowano 100% zmniejszenie AsBR (z mediany 17,0 do mediany 0) oraz 90% zmniejszenie ABR (z mediany 23,5 do mediany 1,58) w porównaniu do wcześniej stosowanych FIX. Średnia częstość krwawień spontanicznych w próbie *PROLONG-9FPa* uległa zmniejszeniu z 9,2 do 1,26 epizodów w roku (86% zmniejszenie), natomiast ogólna częstość krwawień ABR z 14,0 do 4,35 (69% zmniejszenie).

W grupie 2 badania *PROLONG-9FPb*, przed rozpoczęciem próby 14 chorych raportowało przewlekłe krwawienie do stawów lub przynajmniej 1 staw do którego często stwierdzano krwawienie („*target joint*”) w trakcie skryningu, a w trakcie pierwszych 26 tygodni (leczenie doraźne), obecność takich stawów stwierdzono u 10 pacjentów. Po zmianie terapii na profilaktykę, krwawienia do określonego stawu ustały u wszystkich tych pacjentów.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystykę epizodów krwawień odnotowanych w analizowanych badaniach.

Tabela 44. Charakterystyka epizodów krwawień, badania *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i> N = 13	<i>PROLONG-9FPb</i> grupa 1 <sup>^</sup> N = 40	<i>PROLONG-9FPb</i> grupa 2 <sup>^</sup> N = 19
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	bd.	30 (75,0%*)	11 (57,9%*)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	85	101	37
<b>Rodzaj epizodów, n (%)</b>			
Spontaniczne		48 (47,5%)	11 (29,7%)
Pourazowe		48 (47,5%)	25 (67,6%)
Pooperacyjne	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nieznany		5 (5,0%)	1 (2,7%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> grupa 1 – pacjenci otrzymujący leczenie profilaktyczne przez cały okres badania, grupa 2 – pacjenci otrzymujący leczenie doraźne, a następnie od 26 tygodnia leczenie profilaktyczne.

Ogółem, w próbie *PROLONG-9FPa* odnotowano 85 epizodów krwawień, natomiast w próbie *PROLONG-9FPb* – 101 oraz 37, odpowiednio w grupie otrzymującej profilaktykę przez cały okres badania, oraz w grupie otrzymującej profilaktykę od 26 tygodnia badania. W pierwszej z tych grup udział epizodów spontanicznych oraz pourazowych rozkładał się po równo (47,5%), natomiast w drugiej grupie przeważały epizody pourazowe (67,6% vs 29,7%).

## 7.5.2 Powodzenie leczenia

W tabeli poniżej zestawiono liczbę i odsetek krwawień, w przypadku których zastosowano daną liczbę iniekcji do uzyskania hemostazy – istotne powodzenie leczenia zdefiniowano podobnie jak w próbie *PROLONG-9FP*, czyli jako uzyskanie zatrzymania krwawienia w przypadku przynajmniej 85% epizodów przy pomocy maksymalnie 2 dawek rIX-FP, z dolną wartością 95% przedziału ufności dla tego oszacowania wynoszącą więcej niż 80%.

Tabela 45. Charakterystyka epizodów krwawień oraz liczba iniekcji rIX-FP koniecznych do uzyskania hemostazy, badania *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i> N = 13	<i>PROLONG-9FPb</i> grupa 1 <sup>^</sup> N = 40	<i>PROLONG-9FPb</i> grupa 2 <sup>^</sup> N = 19
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	bd.	30 (75,0%*)	11 (57,9%*)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	85	101	37
<b>Liczba epizodów krwawienia, których zatrzymanie wymagało określonej liczby iniekcji, n (%)</b>			
1 iniekcja	81* (95,3%)	93 (92,1%)	34 (91,9%)
2 iniekcje	4* (4,7%)	8 (7,9%)	1 (2,7%)
>2 iniekcje	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,4%)
1 lub 2 iniekcje	85 (100%)	101 (100%)	35 (94,6%)
Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia (95% CI)	–	–	94,6 (76,9; 98,9)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> grupa 1 – pacjenci otrzymujący leczenie profilaktyczne przez cały okres badania, grupa 2 – pacjenci otrzymujący leczenie doraźne, a następnie od 26 tygodnia leczenie profilaktyczne.

W badaniu *PROLONG-9FPa* oraz w grupie 1 badania *PROLONG-9FPb* większość epizodów do uzyskania hemostazy wymagała pojedynczego podania leku (95,3% oraz 92,1%), a wszystkie ustępowały po podaniu maksymalnie dwóch iniekcji. W drugiej grupie badania *PROLONG-9FPb* większość epizodów również ustępowała po podaniu 1 iniekcji rIX-FP (91,9%), w przypadku 1 (2,7%) epizodu konieczne było podanie 2 iniekcji, natomiast 2 (5,4%) epizody ustąpiły dopiero po podaniu co najmniej 3 iniekcji. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 iniekcji, wyniosło więc w tej grupie 94,6% (95% CI: 76,9%; 98,9%), było więc istotnym wynikiem.

## 7.5.3 Odpowiedź hemostatyczna

W próbie *PROLONG-9FPa* nie przedstawiono definicji odpowiedzi hemostatycznej, natomiast w próbie *PROLONG-9FPb* została opisana tak samo jak w badaniu *PROLONG-9FP* prowadzonym w populacji dzieci:

- odpowiedź bardzo dobra – ustąpienie bólu i/lub jednoznaczna poprawa obiektywnych objawów krwawienia po około 24 godzinach od pierwszego wstrzyknięcia leku, bez konieczności stosowania kolejnych dawek w celu powstrzymania krwawienia;
- odpowiedź dobra – ustąpienie bólu i/lub poprawa objawów krwawienia po około 24 godzinach od podania pierwszej dawki leku, ale z koniecznością podania kolejnej dawki w celu całkowitego powstrzymania krwawienia;
- odpowiedź umiarkowana – prawdopodobny korzystny efekt, lub zaobserwowana lekka poprawa po około 24 godzinach od podania pierwszej dawki leku, ale z koniecznością podania więcej niż 2 kolejnych dawek by uzyskać hemostazę;
- odpowiedź słaba lub jej brak – brak poprawy, lub pogorszenie po około 24 godzinach od podania pierwszej dawki leku, z koniecznością zastosowania innych produktów FIX lub osocza, by uzyskać hemostazę.

Ponieważ wszystkie te próby zostały przeprowadzone przez jedną grupę badawczą, można założyć że ocena w próbie *PROLONG-9FPa* również przeprowadzona była według tych kryteriów. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rIX-FP, badanie *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i> N = 13	<i>PROLONG-9FPb</i> N = 40
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	85	101
Odpowiedź bardzo dobra	82* (96,5%)	72 (71,3%)
Odpowiedź dobra		21 (20,8%)
Odpowiedź umiarkowana	3 (3,5%*)	3 (3,0%)
Słaba odpowiedź lub jej brak	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Brak danych	0 (0,0%)	5 (5,0%)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych próbach większość epizodów krwawienia wykazywała bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź (96,5% vs 92,1%), natomiast odpowiedź umiarkowaną w obu próbach stwierdzono jedynie w przypadku 3 epizodów w każdym z badań. W przypadku obu badań nie stwierdzono epizodów słabo odpowiadających na leczenie lub nieodpowiadających w ogóle. W przypadku 5 (5,0%) epizodów w badaniu *PROLONG-9FPb*, nie określono odpowiedzi na leczenie.

### 7.5.4 Podanie okołozabiegowe rIX-FP

W publikacji *Curtin 2020* odnaleziono informacje na temat podania okołozabiegowego rIX-FP. Dane przedstawiono w populacji mieszanej, która uwzględniała zarówno dzieci, jak i dorosłych, a więc populację mieszaną z prób *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc* (do analizy chorzy mogli zostać włączeni również bezpośrednio, poza tymi badaniami). Ponieważ publikacja ta zawierała nowsze dane i szerszą populację poddaną ocenie w stosunku do publikacji *Négrier 2016*, także przedstawiającej dane na ten temat, w niniejszym opisie wykorzystano informacje najbardziej aktualne (z publikacji *Négrier 2016* przedstawiono w rozdziale dotyczącym oceny rIX-FP u dzieci w wieku < 12 lat jedynie informacje na temat zabiegu i podania przy nim rIX-FP u dziecka z fazy wydłużonej do próby *PROLONG-9FP*).

Do oceny włączono pacjentów płci męskiej, w wieku od 0-65 lat, z ciężką hemofilią B (aktywność FIX  $\leq 2\%$ ), bez stwierdzonych przeciwciał hamujących aktywność FIX. Uwzględniono pacjentów, którzy przeszli poważną (czyli jakąkolwiek zaplanowaną lub nagłą [*emergent*] operację wymagającą znieczulenia ogólnego lub wspomaganego oddychania) lub pomniejszą operację, niesklasyfikowaną jako nagłą (*non-emergency*). Pacjenci mogli się zgłosić bezpośrednio do tej analizy podania okołozabiegowego (tak włączono 7 z 21 chorych) lub pochodzić z badań badania *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*.

W ramach oceny podania okołozabiegowego chorzy otrzymywali pojedynczą dawkę bolusową rIX-FP na około 3 godziny przed zabiegiem w celu osiągnięcia aktywności FIX w zakresie 50-80 IU/dl dla drobnych zabiegów oraz 80-100 IU/dl dla poważnych operacji. Dawka pooperacyjna (od zakończenia operacji do 14 dni) była dobierana na podstawie aktywności FIX i rodzaju wykonanej operacji. Użycie produktów krwiopochodnych, w tym krwi pełnej czy świeżo mrożonego osocza było dozwolone, jeśli było konieczne w okresie okołoperacyjnym. W celu utrzymania drożności wkłucia dożylnego (*intravenous lines*) dozwolone było stosowanie heparyny w dawce 200 IU/dzień. Poza tym chorzy mogli otrzymać środki przeciwfibrinolityczne (np. kwas traneksamowy), antybiotyki i leki przeciwwirusowe, miejscowe środki hemostatyczne oraz standardową profilaktykę zakrzepicy. Ból pooperacyjny leczono początkowo morfiną podawaną dożylnie lub innym narkotycznymi środkami przeciwbólowymi (*narcotic analgesics*), a następnie doustnymi opioidami. W miarę zmniejszania się bólu stosowano paracetamol lub acetaminofen.

Ogółem w analizie oceniono 30 zabiegów, które wykonano u 21 pacjentów, w tym zabiegi u 4 dzieci (tym samym zaktualizowało to dane z publikacji *Négrier 2016*, gdzie przedstawiono informacje dla 21 zabiegów u 19 pacjentów). Dodatkowo w porównaniu do wcześniejszej publikacji przeanalizowano

8 poważnych operacji (w tym 6 dodatkowych zabiegów ortopedycznych) oraz jeden drobny zabieg. Średnia wieku pacjentów poddanych ocenie wynosiła 37,2 (SD: 18,40) i większość z nich była rasy białej (71,4%).

Wśród 30 ocenianych zabiegów znalazły się 22 poważne operacje, w tym 15 operacji ortopedycznych wymiany stawu oraz 8 mniejszych zabiegów. Operacje ortopedyczne obejmowały: wymianę stawu kolanowego (n = 12), wymianę stawu skokowego (n = 1), wymianę stawu biodrowego (n = 1) oraz sprawdzenie wymienionego stawu biodrowego (n = 1). Poważniejszymi operacjami nieortopedycznymi były: liposukcja po podwójnej mastektomii (*double mastectomy liposuction*, n = 1), hemoroidektomia (n = 2); plastyka nosa, podśluzówkowa resekcja i dolna (*inferior*) turbinektomia (n = 1); obrzezanie (n = 2); przepuklina pępkowa i obrzezanie (n = 1). Drobne zabiegi, które poddano ocenie to ekstrakcje zębów (n = 5), zatorowość żyłaków moszny (n = 1), wycięcie znamion barwnikowych (n = 1) i endoskopowa resekcja błony śluzowej (n = 1). Żaden pacjent nie otrzymał trombotycznej profilaktyki.

Odpowiedź hemostatyczną przeanalizowano dla wszystkich przeprowadzonych operacji (w analizie uwzględniano tą, która była najniższą odnotowaną dla danego zabiegu w jakimkolwiek punkcie czasowym). W przypadku drobniejszych zabiegów oceniono ją jako bardzo dobrą dla 6, dobrą dla 1 i umiarkowaną dla 1 zabiegu. W przypadku poważnych operacji większość oceniono jako bardzo dobrą (n = 16), a dla pozostałych jako dobrą lub umiarkowaną (odpowiednio n = 5 i n = 1). Wszystkie drobne zabiegi były przeprowadzane z oczekiwaną lub nawet mniejszą utratą krwi. Podczas 21 poważnych operacji stopień utraty krwi był zgodny z oczekiwaniami lub mniejszy dla 90,5% zabiegów.

Badacze podali, że przed operacją pacjenci przestrzegali swojego normalnego trybu leczenia przed zabiegiem. W miarę możliwości przed podaniem dawki przedoperacyjnej rIX-FP monitorowano aktywność FIX w celu zapewnienia jej docelowych poziomów. Ostatnią dawkę profilaktyczną chorym poddanym poważnym operacjom podano 9,4 (SD: 7,0) dnia przed dawką przedoperacyjną, a pacjentom z drobnymi zabiegami 6,8 (SD: 3,8) dnia przed tą dawką. Chorzy otrzymali odpowiednio średnio 94,0 (SD: 25,15) i 55,8 (SD: 22,04) IU/kg dawki przedoperacyjnej. Szczegółowe dane o niej, jak i dawce w trakcie operacji (która była potrzebna tylko 1 pacjentowi) oraz aktywności FIX zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Zużycie rIX-FP – przed i w trakcie operacji, publikacja Curtin 2020 (badania PROLONG-9FP, PROLONG-9FPb oraz PROLONG-9FPc).

Parametr	Dawka przedoperacyjna [IU/kg]	Dawka w trakcie operacji [IU/kg]	Aktywność FIX [IU/dl]^
<b>Drobny zabieg (n = 8)</b>			

Parametr	Dawka przedoperacyjna [IU/kg]	Dawka w trakcie operacji [IU/kg]	Aktywność FIX [IU/dl]^
Średnia (SD)	55,8 (22,04)*	-	61,6 (11,8)
Mediana (zakres)	57,4 (14,29-82,29)*	-	59,5 (46,5-78,9)
<b>Poważna operacja (n = 22)</b>			
Średnia (SD)	94,0 (25,15)	1,9 (8,83)**	107,5 (21,1)
Mediana (zakres)	90,9 (45,95-139,87)	0 (0-41,4)**	109,8 (54,8-145,1)

\* 1 chory nie wymagał dawki przedoperacyjnej przy zabiegu usunięcia zęba mądrości, gdyż otrzymywał regularną profilaktykę – jego dawka profilaktyczna została uwzględniona w przedoperacyjnym zużyciu rIX-FP;

\*\* tylko 1 pacjent wymagał dawki podczas operacji;

^ po podaniu dawki przedoperacyjnej; badacze podali także, że dla poważnych operacji ortopedycznych aktywność FIX wynosiła 112,3 (SD: 17,8) IU/dl, a dla poważnych operacji nieortopedycznych 97,3 (SD: 25,1) IU/dl.

Pojedyncza dawka bolusowa była wymaga w 96,7% przeprowadzonych operacji. W przypadku 5 (62,5%) operacji chorzy nie wymagali pooperacyjnych wlewów. Pacjenci ci byli w stanie utrzymać odpowiednią hemostazę lub rozpoczęli leczenie w ramach profilaktyki w ciągu 72 godzin po operacji. 33% operacji wymagało podania dodatkowej dawki rIX-FP w ciągu 24 godzin od zabiegu. W 14-dniowym okresie pooperacyjnym mediana wlewów, którzy otrzymali chorzy wynosiła 0 (zakres: 0-3). Średnie zużycie rIX-FP w tym okresie wyniosło 41,3 (SD: 67,8) IU/kg. Terapia profilaktyczna rozpoczęła się średnio po 36 (SD: 29,7) dniach i 7,8 (SD: 6,1) dniach odpowiednio u chorych poddanych poważnym operacjom i pacjentom z drobniejszymi zabiegami (w przypadku poważnych operacji dla ortopedycznych zabiegów ten okres wyniósł średnio 44,4 [SD: 31,6] dnia, a dla zabiegów nieortopedycznych 17,7 [SD: 13,7] dnia). Szczegółowe dane o pooperacyjnym zużyciu rIX-FP zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 48. Pooperacyjne zużycie rIX-FP, publikacja Curtin 2020 (badania PROLONG-9FP, PROLONG-9FPb oraz PROLONG-9FPc).

Parametr		0-3 dni po operacji	4-7 dni po operacji	8-14 dni po operacji	Łącznie (0-14 dni po operacji)
<b>Drobny zabieg (n = 8)</b>					
Dawka	Średnia (SD)	6,9 (19,48)	13,4 (24,78)	21,0 (45,15)	41,3 (67,80)
	Mediana (zakres)	0 (0-55,10)	0 (0-55,10)	9 (0-126,90)	0 (0-178,79)
Wlewy	Średnia (SD)	0,1 (0,35)	0,3 (0,46)	0,4 (0,74)	0,8 (1,16)
	Mediana (zakres)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-3)
<b>Poważna operacja (n = 22)</b>					
Dawka	Średnia (SD)	58,4 (40,28)	63,9 (37,62)	87,6 (78,77)	209,9 (131,16)
	Mediana (zakres)	53,8 (0-121,98)	55,7 (0-120)	98,3 (0-240)	221,7 (0-444,07)
Wlewy	Średnia (SD)	1,3 (1,08)	1,5 (0,96)	1,8 (1,60)	4,5 (3,00)
	Mediana (zakres)	1 (0-4)	1 (0-4)	1,5 (0-5)	5 (0-11)

U pacjentów, których poddano poważnym operacjom, mediana liczby pozabiegowych wlewów wynosiła 5 (0-11). Średnie zużycie leku w tym okresie wynosiło 209 (SD: 131,16) IU/kg, natomiast w ciągu pierwszych 72 godzin po operacji średnio 58,4 (SD: 40,28) IU/kg.

Średnie zużycie rIX-FP z uwzględnieniem dawki przedoperacyjnej oraz 14-dniowego okresu po zabiegu wynosiło 250,1 (SD: 152,3) IU/kg, natomiast mediana 233,1 (zakres: 14,3-555,0) IU/kg. Z kolei w przypadku drobnych zabiegów średnie zużycie wynosiło 97,1 (SD: 83,67) IU/kg, zaś mediana 60,1 (zakres: 14,29-253,8) IU/kg.

U żadnego pacjenta, który otrzymał rIX-FP w podaniu okołozabiegowym nie stwierdzono inhibitorów FIX ani też przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego. Nie odnotowano też zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

### 7.5.5 Zużycie leku

W badaniu PROLONG-9FPb mediana użytej dawki leku wyniosła 40 IU/kg rIX-FP w ciągu pierwszych 26 tyg. leczenia profilaktycznego w grupie 1, oraz 40,3 IU/kg (IQR: 37,6; 50,6) w czasie leczenia profilaktycznego (po 26. tygodniu) w grupie 2. Miesięczna mediana zużycia leku odpowiednio w grupie

otrzymującej profilaktykę co 14 dni oraz co 7 dni wyniosła odpowiednio 162,3 IU/kg (IQR: 158,6; 164,2) oraz 194,7 IU/kg (IQR: 167,4; 215,0). W badaniu podano również, że przed badaniem miesięczna mediana zużycia leku na wcześniejszych produktach FIX wyniosła 256,6 IU/kg (IQR: 208,7; 365,3).

Średnia najniższej aktywności FIX po podaniu rIX-FP (przed podaniem kolejnej dawki leku, wartość „trough”) – mierzona w 7 dniu w przypadku profilaktyki cotygodniowej (dawka 40 IU/kg) oraz w 14 dniu w profilaktyce prowadzonej co 2 tygodnie (75 IU/kg) – wyniosła odpowiednio dla tych dwóch grup profilaktyki 20 IU/dl (IQR: 17-26 IU/dl, zakres 2,5-36,2 IU/dl) oraz 12,4 IU/dl (IQR: 10-14 IU/dl, zakres 3,1-25,4 IU/dl). W publikacji *Gill 2019* podano dodatkowo informacje o % aktywności FIX po podaniu rIX-FP zarówno w stanie równowagi (*steady-state*, który definiowano jako pomiar przed trzecią kolejną dawką rIX-FP w schemacie podawania co 14 dni lub przed czwartą dawką w schemacie cotygodniowym), jak i jej najniższą wartość „trough”, a więc przed podaniem kolejnej dawki leku. Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs FIX, badanie *PROLONG-9FPb*.

Parametr	Podanie co 7 dni			Podanie co 14 dni	
	25-40 IU/kg	35-50 IU/kg	Wszystkie dawki	50-75 IU/kg	Wszystkie dawki
<b>Aktywność FIX w stanie równowagi (<i>steady-state</i>; %)</b>					
Liczba chorych (liczba pomiarów)	20 (89)	33 (156)	41 (230)	16 (83)	18 (106)
Średnia (SD)	19,63 (5,81)	20,90 (6,39)	22,26 (7,08)	12,76 (6,80)	12,48 (6,36)
Mediana (zakres)	20,70 (5,0-33,4)	21,75 (5,0-38,6)	22,60 (5,0, 50,4)	12,40 (3,1-50,2)	12,40 (3,1-50,2)
<b>Najniższa aktywność FIX (<i>trough</i>; %)</b>					
Liczba chorych (liczba pomiarów)	20 (101)	37 (185)	45 (278)	16 (88)	18 (113)
Średnia (SD)	19,39 (5,92)	20,49 (6,48)	22,09 (7,21)	12,71 (6,72)	12,37 (6,30)
Mediana (zakres)	20,50 (5,0-35,3)	21,30 (5,0-38,6)	22,35 (5,0-50,4)	12,40 (3,1-50,2)	12,40 (3,1-50,2)

Dla 33 dorosłych i młodzieży, którzy otrzymywali rIX-FP jako profilaktykę co 7 dni średnia aktywność w stanie równowagi wyniosła 20,9% przy średniej dawce 41,3 IU/kg. W przypadku populacji mieszanej otrzymującej dawkę 50-75 IU/kg w podaniu co 14 dni wartości te wyniosły odpowiednio 12,76% przy średniej dawce 73,5 IU/kg. Uwzględniając wszystkie dawki średnia aktywność w stanie równowagi wyniosła 22,26% i 12,48% odpowiednio dla podania rIX-FP co 7 i 14 dni. Dla wszystkich dawek, jak i odstępów między podaniami, odnotowano, że 96,2% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie



równowagi na poziomie > 5%. Obserwowane najniższe aktywności były podobne i dla podania co 7 dni wyniosły 22,09%, a dla schematu co 14 dni 12,37%.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Santagostino 2017* przedstawiono informacje o przestrzeganiu przepisane go schematu leczenia (*treatment adherence*), wśród pacjentów biorących udział w próbie *PROLONG-9FPb*. Ogółem, pacjenci przestrzegali przepisane go leczenia w 94,9% przypadków. Średni odsetek pacjentów przestrzegających zalecanego schematu leczenia wyniósł 94,7% podczas profilaktyki 7-dniowej, 90,7% podczas profilaktyki 10-dniowej oraz 97,2% w przypadku profilaktyki 14-dniowej. Ogółem, 85,7% pacjentów przestrzegało ustalonego dawkowania (odchylenia od przepisanej dawki 10% w  $\geq 80\%$  przypadków).

W próbie *PROLONG-9FPa* podano, że w czasie rutynowej profilaktyki zużycie leku wyniosło średnio 55 IU/kg, co stanowiło 63% dawki zużywanej podczas wcześniejszego leczenia FIX.

Z kolei w próbie *Oldenburg 2019* podano, że biorąc pod uwagę wszystkich 72 chorych leczonych rIX-FP w ramach profilaktyki średnia dawka wyniosła 44,2 IU/kg/tydzień (zakres: 21-91). Średnia dawka nonakogu alfa była przy tym prawie dwa razy większa i wynosiła 85,5 IU/kg/tydzień (dla 42 chorych; zakres: 47-136, a średnia dawka pdFIX wynosiła 74,5 IU/kg/tydzień (dla 17 pacjentów; zakres: 18-111). Z kolei w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat średnia tygodniowa dawka rIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 44,1 IU/kg (zakres: 21-82; n = 60), przy zużyciu nonakogu alfa i pdFIX wynoszącym odpowiednio 84,3 IU/kg (zakres: 47-133; n = 37) i 74,0 IU/kg (zakres: 18-111; n = 16). Biorąc pod uwagę tylko pacjentów z danymi dla zużycia wcześniejszych FIX było podobnie. Bez względu na wiek średnie zużycie tygodniowe rIX-FP wynosiło 42,5 IU/kg w porównaniu do 85,5 IU/kg nonakogu alfa (n = 42). Średnie zużycie tygodniowe wszystkich produktów (nonakogu alfa i pdFIX) wynosiło 82,3 IU/kg w porównaniu do 43,8 IU/kg dla rIX-FP (N = 59). W przypadku chorych w wieku  $\geq 12$  lat średnia tygodniowa dawka rIX-FP wyniosła 42,4 IU/kg względem 84,3 IU/kg dla nonakogu alfa (n = 37) i 43,0 IU/kg względem 81,2 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX (n = 53).

### 7.5.6 Faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – badanie *PROLONG-9FPc*

W publikacji *Mancuso 2020* opisano skuteczność stosowania rIX-FP z badania *PROLONG-9FPc* w podgrupie dzieci w wieku  $\geq 12$  lat i dorosłych, co stanowiło fazę wydłużoną badania *PROLONG-9FPb*. W poniższej tabeli zestawiono otrzymane rezultaty.

Tabela 50. Ocena skuteczności, rIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych.

Parametr		Podanie co 7 dni (n = 21)	Podanie co 10 dni (n = 15)	Podanie co 14 dni (n = 40)	Podanie co 21 dni (n = 11)
AsBR	Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,67)	0,28 (0,00; 1,10)	0,37 (0,00; 1,68)	0,00 (0,00; 0,45)
	Średnia (SD)	1,30 (1,96)	0,67 (0,98)	1,24 (2,26)	0,60 (1,41)
	% chorych bez epizodów krwawień	10/22 (46%)	9/17 (53%)	18/41 (44%)	7/11 (64%)
ABR	Mediana (IQR)	1,33 (0,36; 4,17)	0,80 (0,26; 4,93)	0,92 (0,00; 2,94)	0,32 (0,00; 2,48)
	Średnia (SD)	2,50 (2,60)	2,06 (2,22)	2,33 (3,36)	1,19 (1,57)
ABR, krwotok do stawu	Mediana (IQR)	0,80 (0,00; 2,34)	0,65 (0,00; 2,90)	0,13 (0,00; 2,34)	0,00 (0,00; 1,78)
	Średnia (SD)	1,79 (2,43)	1,48 (1,85)	1,63 (3,17)	0,93 (1,56)

Jak podkreślili badacze, skuteczność profilaktycznego leczenia rIX-FP była podtrzymana w czasie fazy wydłużonej u dzieci w wieku  $\geq 12$  lat i dorosłych, a częstości AsBR, ABR i ABR rozumianych jako krwotoki do stawów. Mediana spontanicznych krwawień wyniosła 0 dla podania co 7 i co 21 dni, natomiast 0,28 i 0,37 dla podania co 10 i 14 dni.

Wskazano także, że zgodnie z rezultatami fazy podstawowej badania *PROLONG-9FPb*, częstość krwawień u pacjentów w 14-dniowym schemacie była porównywalna do wyniku u chorych otrzymujących rIX-FP co tydzień – średnia różnica w AsBR wyniosła -0,84 (95% CI: -1,411; -0,270) epizodów krwawień/rok/pacjenta. Co więcej porównywalną częstość wykazano także między dawkowaniem co 21 dni, a co 7 dni u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat – obserwowana średnia różnica w AsBR wyniosła -0,45 (95% CI: -1,464; 0,555) epizodów krwawień/rok/pacjenta. Szczegółowe informacje na temat porównania częstości AsBR i ABR pomiędzy poszczególnymi schematami podania rIX-FP zamieszczono w kolejnej tabeli (do analizy włączono pacjentów, którzy byli leczeni obydwojoma schematami przez co najmniej 12 tygodni).

Tabela 51. Porównanie skuteczności między poszczególnymi schematami dawkowania, rIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych.

Parametr	7 vs 14 dni			7 vs 21 <sup>^</sup> dni			14 vs 21 <sup>^^</sup> dni		
	7 dni*	14 dni*	średnia różnica (95% CI)**	7 dni*	21 dni <sup>^^</sup>	średnia różnica (95% CI)**	14 dni	21 dni <sup>^^</sup>	średnia różnica (95% CI)**
Liczba pacjentów	41	41	-	11	11	-	11	11	-
AsBR, średnia (SD)	0,49 (1,135)	1,33 (2,349)	-0,84 (-1,411; -0,270)	0,14 (0,477)	0,60 (1,408)	-0,45 (-1,464; 0,555)	0,23 (0,596)	0,60 (1,408)	-0,37 (-1,360; 0,628)
ABR, średnia (SD)	1,12 (1,697)	2,19 (3,000)	-1,07 (-1,891; -0,258)	0,52 (0,780)	1,19 (1,572)	-0,66 (-1,662; 0,340)	0,44 (0,786)	1,19 (1,572)	-0,75 (-1,639; 0,146)

\* dane z fazy wydłużonej połączone z danymi z fazy podstawowej badania *PROLONG-9FPb*; pacjenci musieli być leczeni co najmniej 12 tygodni;

\*\* z założeniem rozkładu Poisson'a;

<sup>^</sup> schemat podania co 21 dni mogli otrzymać jedynie pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z dobrą kontrolą podczas podania co 14 dni przez okres 6 miesięcy;

<sup>^^</sup> przez co najmniej 12 tygodni.

U 8/59 (13,6%) pacjentów stwierdzono pojedyncze przypadki krwawienia do określonego stawu (tzw. „target joint”), co zdefiniowano jako  $\geq 3$  spontaniczne krwawienia do jednego stawu w ciągu kolejnych 6 miesięcy. U 6 z 7 chorych z dostępnymi danymi, krwawienia do określonego stawu wystąpiło w stawie z wcześniejszą artropatią hemofilową. W czasie wystąpienia krwawień do określonego stawu 3 pacjentów otrzymywało rIX-FP co 7 dni, a 5 co 14 dni (u dwóch dni zmieniono schemat na krótszy odstęp, co 10 i co 7 dni w celu zredukowania epizodów krwawienia; w przypadku reszty pacjentów tak ze schematu co 7 dni, jak i 14 dni nie nastąpiła modyfikacja dawkowania). Ustąpienia opisywanych krwawień, a więc zredukowania liczby epizodów do tego stawu do  $\leq 2$  podczas kolejnych 12 miesięcy, stwierdzono u 6 chorych (z tym, że dwaj pozostali pacjenci uczestniczyli jeszcze w badaniu krócej niż 12 miesięcy, co uniemożliwiło taką ocenę).

Podczas fazy wydłużonej próby *PROLONG-9FPb* odnotowano 379 epizodów krwawień u 38 (64,4%) chorych, a 328 z nich (87%) wymagały leczenia (164 spontanicznie, 108 pourazowych oraz 56 określonych jako niesklasyfikowane). Ponad połowa epizodów krwawień (223/386 [57,8%]) była krwawieniami do stawu skokowego, kolanowego lub łokciowego. Ogółem, 90,1% i 95,6% z tych zdarzeń została opanowana za pomocą 1 lub 2 wlewów rIX-FP. Prawdopodobieństwo powodzenia, zdefiniowane jako osiągnięcie hemostazy po 1 lub 2 wlewach, wyniosło 98,0%.

Dodatkowo w badaniu *PROLONG-9FPc* odnaleziono informacje na temat zużycia leku u dzieci w fazie wydłużonej badania *PROLONG-9FPb*. Badacze podali, że większość pacjentów była zdolna do przyjmowania terapii z dłuższymi odstępami między kolejnymi dawkami, a więc co 10, 14 i 21 dni. Ogółem 37 pacjentów utrzymało odstęp między kolejnymi dawkami w czasie fazy wydłużonej, u 18 nastąpiło jego wydłużenie, a u 4 w celu zmniejszenia częstości krwawień skrócono go. Na podanie co 21 dni przeszło początkowo 11 (19%) chorych, ale dwóch z nich wróciło do schematu co 14 dni z powodu występowania krwawień przełomowych (*breakthrough*). Wyjściowo 19 pacjentów stosowało rIX-FP co 7 dni, 13 chorych co 10 dni, a 27 co 14 dni, a w momencie zakończenia badania odpowiednio 14 chorych dostawało rIX-FP co 7 dni, 11 co 10 dni, 25 co 14 dni i 9 co 21 dni. Szczegółowe informacje o zużyciu leku zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Zużycie leku, rIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych t.

Parametr	Podanie co 7 dni	Podanie co 10 dni	Podanie co 14 dni	Podanie co 21 dni
Mediana dawki (zakres) [IU/kg/wlew]	49,7 (19-90)	74,3 (38-86)	74,9 (7-106)	99,8 (85-111)
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	206,4 (43,39)	212,3 (26,26)	158,0 (17,92)	146,9 (5,53)

Łącznie w fazie wydłużonej próby *PROLONG-9FPb* podano 5595 dawek rIX-FP w ramach leczenia profilaktycznego ze średnią 107 dni ekspozycji. Najmniejsza mediana dawki/wlew wynosił 49,7 IU/kg dla podania co 7 dni, a największa 99,8 IU/kg dla podania co 21 dni.

W publikacji *Mancuso 2020* przedstawiono także informacje na temat aktywności FIX podczas stanu równowagi (*steady-state*, który definiowano jako pomiar przed trzecią z kolei dawką rIX-FP w schemacie podawania co 10 i 14 dni lub przed 2 kolejną dawkę w schemacie co 21 dni lub przed czwartą z kolei dawką w schemacie cotygodniowym). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Aktywność FIX w stanie równowagi (*steady-state*; %), rIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych.

Parametr	Podanie co 7 dni	Podanie co 10 dni	Podanie co 14 dni	Podanie co 21 dni
Liczba chorych (liczba pomiarów)	5 (17)	6 (7)	24 (50)	6 (16)
Średnia (SD)	22,0 (8,4)	22,0 (8,4)	13,6 (6,4)	7,6 (2,3)
Mediana (zakres)	21,4 (12,7-47,7)	12,8 (11,0-55,6)	13,1 (3,2-40,1)	7,7 (3,9-11,0)

## 7.6 Bezpieczeństwo

Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa w ramach badań *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FP0* oraz *PROLONG-9FPb* przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku pierwszego z tych badań przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych otrzymujących profilaktykę, natomiast w pozostałych – dla całej analizowanej grupy. W badaniu *Oldenburg 2019* nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie stosowania rIX-FP.

Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa w badaniach *PROLONG-9FPa*, *Santagostino 2012* oraz *PROLONG-9FPb*.

Zdarzenia niepożądane	<i>PROLONG-9FPa</i> N = 13	<i>PROLONG-9FP0</i> N = 25	<i>PROLONG-9FPb</i> N=63
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	13 (100%)	13 (52%)	54 (85,7%)
Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane	0 (0,0%)	bd.	2 (3,2%)
Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0%)	bd.	2 (3,2%*)
Zdarzenia potencjalnie związane z leczeniem	0 (0,0%)	3 (12,0%)	5 (7,9%)
Zdarzenia w miejscu podania	bd.	bd.	12 (19%*)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	7 (41,2%)	bd.	bd.
Zranienia	7 (41,2%)	bd.	bd.
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	bd.	bd.	16 (25,4%)
Ból głowy	bd.	bd.	15 (23,8%)
Ból stawów	bd.	bd.	9 (14,3%)
Grypa	bd.	bd.	7 (11,1%)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Preparat rIX-FP był dobrze tolerowany przez pacjentów – większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Ponadto, w żadnej z prób nie stwierdzono reakcji nadwrażliwości, ani przypadku wytworzenia przeciwciał hamujących aktywność FIX, czy też zdarzeń zatorowo-zakrzepowych.

W badaniu *PROLONG-9FPa* 14 (82,4%) chorych zgłosiło 46 zdarzeń niepożądanych i zdarzenia te miały łagodne do umiarkowanego nasilenie. Podobnie, w próbie *PROLONG-9FP0*, spośród 25 chorych poddanych ekspozycji na rIX-FP, 13 (52%) zgłaszało zdarzenia niepożądane po podaniu rIX-FP. Wszystkie te zdarzenia miały łagodny charakter, z wyjątkiem jednego przypadku bólu brzucha uznanego za

umiarkowane zdarzenie niepożądane, niezwiązane ze stosowanym leczeniem. W badaniu *PROLONG-9FPb* odnotowano 347 zdarzeń niepożądanych u 54 (85,7%) chorych, z których większość miała łagodny do umiarkowanego charakter (283 zdarzenia łagodne, 59 umiarkowanych, 5 poważnych).

Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu *PROLONG-9FPa* nie zostały uznane za związane z leczeniem, natomiast w próbie *PROLONG-9FP0* odnotowano cztery zdarzenia niepożądane: łagodny ból głowy, uczucie gorąca 50 minut po iniekcji leku, łagodne zaparcia, łagodny rumień w okolicy miejsca podania leku, zgłaszane u 3 (12,0%) chorych, które zostały uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem – wszystkie ustąpiły tego samego dnia, bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Z kolei w próbie *PROLONG-9FPb* jedenaście zdarzeń u 5 (7,9%) chorych uznano za związane z leczeniem.

W badaniu *PROLONG-9FPa* nie odnotowano ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, a także przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Dla porównania, w próbie *PROLONG-9FPb* odnotowano 28 reakcji w miejscu podania, zgłaszanych przez 12 (19%) pacjentów, natomiast ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u 2 (3,2%) pacjentów. Dwoje pacjentów (3,2%) wycofało się z tego badania z powodu zdarzeń niepożądanych (nadciśnienie oraz ból głowy). W próbie *PROLONG-9FP0* nie podano informacji o występowaniu ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *PROLONG-9FPb* przedstawiono informacje o częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowano zapalenie śluzówki nosa i gardła (38 zdarzeń u 16 [25,4%] pacjentów), ból głowy (34 zdarzenia u 15 [23,8%] chorych), ból stawów (19 zdarzeń u 9 [14,3%] chorych) oraz grypę (10 zdarzeń u 7 [11,1%] chorych).

### 7.6.1 Faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – badanie *PROLONG-9FPc*

W publikacji *Mancuso 2020* opisano bezpieczeństwo stosowania rIX-FP z badania *PROLONG-9FPc* u dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych, co stanowiło fazę wydłużoną badania *PROLONG-9FPb*. W czasie jej trwania nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, a także przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego. Łącznie u 51 pacjentów (86,4% analizowanej populacji) zgłoszono 330 zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*). Większość (97%) z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęściej zgłaszano: ból stawów (25 zdarzeń u 19 [32,2%] pacjentów), ból głowy (12 zdarzeń u 6 [10,2%] pacjentów), zapalenie śluzówki nosa i gardła (10 zdarzeń u 7 [11,9%] pacjentów) oraz zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit (6 zdarzeń u 6 [10,2%] pacjentów).

Ciężkie TEAEs odnotowano u 10 pacjentów (16,9%) – wśród 16 zdarzeń 5 oceniono jako łagodne, 5 jako umiarkowane, a 6 uznano za poważne. U jednego pacjenta otrzymującego rIX-FP co 10 dni wystąpił krwotok wewnątrzczaszkowy, w wyniku którego zmarł on podczas trwania badania. Zdarzenie to nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem, gdyż było spowodowane wypadkiem motocyklowym. Za ciężkie zdarzenie uznane za związane ze stosowaną terapią co 7 dni uznano natomiast zakrzepicę tętniczą po przeprowadzeniu operacji wymiany stawu kolanowego i występujących po niej powikłaniach pooperacyjnych, co wobec nieudanej trombektomii skończyło się amputacją udową (zastąpienie prawego kolana protezą uznano za czynnik przyczyniający się do obrzęku). Nie stwierdzono reakcji anafilaktycznych.

Profil bezpieczeństwa podawania rIX-FP co 21 dni u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat było podobny do zatwierdzonego schematu co 14 dni. Nie odnotowano w nim zdarzeń ogółem ani SAEs związanych z prowadzoną terapią, a większość zaobserwowanych TEAEs w obu schematach miała łagodne i umiarkowane nasilenie (98,5% dla dawki rIX-FP podawanej co 14 dni i 96,6% dla dawki podawanej co 21 dni). Nie stwierdzono żadnych istotnych spostrzeżeń odnośnie bezpieczeństwa schematu podawania rIX-FP co 21 dni.

Ocenę bezpieczeństwa w fazie wydłużonej badania *PROLONG-9FPb* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Ocena bezpieczeństwa, rIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych.

Zdarzenie niepożądane	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%) N = 59
Jakiegokolwiek TEAE	330	51 (86,4%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane	16	10 (16,9%)
Ból stawów <sup>^</sup>	25	19 (32,2%)
Ból głowy <sup>^</sup>	12	6 (10,2%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła <sup>^</sup>	10	7 (11,9%)
Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit <sup>^</sup>	6	6 (10,2%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> najczęściej obserwowane TEAEs.

## 8 Dodatkowe badanie oceniające długo działające preparaty (Idelvion i Alprolix) w populacji mieszanej

### 8.1 Opis metodyki włączonego badania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania albutrepenonakogu alfa (rIX-FP, Idelvion) oraz eftrenonakogu alfa (rFIXFc, Alprolix) jako czynników o wydłużonym działaniu (EHL-FIX, ang. *extended half-life factor IX*) w porównaniu z czynnikiem o standardowym okresie działania (SHL-FIX, ang. *standard half-life factor IX*): *Rampotas 2020*. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowych preparatów o wydłużonym działaniu, podawanych z mniejszą częstością i niższych dawkach, wobec standardowego leczenia. W wynikach badania przedstawiono dane odnośnie krwawień osobno dla Idelvionu oraz Alprolixu, ale porównanie tych dwóch schematów nie było celem badania (nie oceniano istotności statystycznej różnic między tymi preparatami).

Badanie *Rampotas 2020* było jednośrodkowym, retrospektywnym badaniem kohortowym. W badaniu analizowano dane dzieci oraz dorosłych, będących pacjentami ośrodka *Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre*. Głównym celem badania było potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa niższych dawek czynników EHL-FIX, zgodnie z praktyką stosowaną w Wielkiej Brytanii. Wyniki zostały przedstawione w populacji mieszanej (dzieci oraz dorosłych). Wszyscy chorzy otrzymywali uprzednio terapię czynnikiem SHL-FIX. Pacjenci włączeni do badania zostali przydzieleni do terapii lekiem Idelvion (rekombinowany czynnik IX połączony z rekombinowaną albuminą) lub Alprolix (rekombinowany czynnik IX, białko fuzyjne Fc). Badanie oceniono jako próbę słabej jakości – otrzymało 2/8 punktów w skali NICE. Autorzy nie podali źródła finansowania badania. Podsumowanie metodyki opisywanej próby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56 Charakterystyka metodyki włączonego badania *Rampotas 2020*; Idelvion vs Alprolix w populacji mieszanej.

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOT-MiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Rampotas 2020</i> <sup>^</sup>	Retrospektywne badanie kohortowe	IVA	2/8	12 miesięcy, przed rozpoczęciem badania oraz 12 miesięcy po	20 (7 Idelvion vs 13 Alprolix)	Ocena farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa	1 (Wielka Brytania)	bd.



Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOT-MiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
---------	-------------	----------------------	-------------------------	------------------	----------------	------------	-----------------	---------

rozpoczęciu  
leczenia

<sup>^</sup> W badaniu uczestniczyły dzieci oraz osoby dorosłe, jednak autorzy nie przedstawili wyników z podziałem na grupy wiekowe (nie podano również wieku dzieci);

bd. brak danych.

Badacze analizowali dane chorych, którzy przeszli z leczenia czynnikiem o standardowym działaniu na badane interwencje w okresie od 1 stycznia 2016 r. do 1 czerwca 2019 r. Autorzy prześledzili dane dotyczące rocznej częstości krwawień (ABR), minimalnych poziomów czynnika IX, częstotliwości dawkowania leków oraz jakości życia (QoL) pacjentów przez okres 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia czynnikami EHL-FIX oraz przez 12 miesięcy po zmianie terapii. Przedstawiono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

W badaniu *Rampotas 2020* łącznie oceniono 20 przypadków, w tym 7 chorych otrzymujących Idelvion oraz 13 przyjmujących Alprolix. Leczenie przerwało 3 pacjentów otrzymujących Idelvion (ze względu na wystąpienie epizodów krwawień – szczegóły podane w analizie bezpieczeństwa) oraz 1 pacjent przyjmujący Alprolix, u którego wystąpił rumień. Wszyscy pacjenci, u których przerwano leczenie, wrócili na stosowaną wcześniej terapię SHL-FIX. Po 12 miesiącach stosowania terapii 4 chorych leczonych Idelvionem oraz 10 przyjmujących Alprolix pozostało przy otrzymywanej terapii. Odnotowano również zgon 2 pacjentów z przyczyn niezwiązanych z hemofilią. Informacje dotyczące przepływu chorych w badaniu *Rampotas 2020* podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 57 Przepływ chorych w badaniu *Rampotas 2020*; Idelvion vs Alprolix w populacji mieszanej.

Leczenie	Pacjenci włączeni do badania	Przerwanie leczenia <sup>^</sup>	Pozostający przy stosowanym leczeniu po 12 miesiącach badania	Zgony
Idelvion	7	3 (43%)	4 (57%)	bd.
Alprolix	13	1 (8%)	10 (77%)	bd.
Ogółem	20	4 (20%)	14 (70%)	2 (10%)

bd. brak danych;

<sup>^</sup> wszyscy pacjenci, którzy przerwali leczenie ocenianą interwencją, wrócili do terapii SHL-FIX.

## 8.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączono retrospektywnie chorych z ciężką postacią hemofilii typu B, będących pacjentami ośrodka *Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre*. Autorzy nie przedstawili kryteriów włączenia i

wykluczenia. Uwzględnieni w badaniu pacjenci otrzymywali wcześniej terapię czynnikiem IX o standardowym działaniu (SHL-FIX) przez co najmniej 12 miesięcy.

## 8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Badacze nie przedstawili również dokładnej charakterystyki wyjściowej włączonych pacjentów. Podano jedynie medianę wieku: w grupie leczonych Idelvionem wynosiła ona 45 lat (IQR 16,5; 54,5), zaś w grupie przyjmujących Alprolix – 38 lat (IQR 26; 46). Dane zobrazowano w poniższej tabeli.

Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badania *Rampotas 2020*; Idelvion vs Alprolix.

Parametr	Idelvion	Alprolix
Mediana wieku (IQR) [lata]	45 (16,5; 54,5)	38 (26; 46)

## 8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Autorzy przytoczyli schemat profilaktyki stosowanej u włączonych do badania pacjentów. Chorzy otrzymywali odpowiednio Idelvion (albutrepenonakog alfa) lub Alprolix (eftrenonakog alfa) w postaci wlewu dożylnego co 7 dni. Mediana dawki albutrepenonakogu alfa wynosiła 20,2 IU/kg (IQR 15,38; 23,0), natomiast mediana dawki eftrenonakogu alfa 31,5 IU/kg (IQR 28,16; 38,15). Badacze nadmienili też, że stosowane u chorych wcześniejsze leczenie czynnikiem o standardowym działaniu (SHL-FIX) było podawane średnio co 3 dni. Nie podano informacji o schemacie ewentualnego leczenia doraźnego pacjentów. Podsumowanie zastosowanej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Opis interwencji ocenianej w badaniu *Rampotas 2020*; Idelvion (albutrepenonakog alfa) vs Alprolix (eftrenonakog alfa).

Badanie	Interwencja
<i>Rampotas 2020</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> cotygodniowa w postaci wlewu dożylnego, mediana dawki albutrepenonakogu alfa: 20,2 IU/kg (IQR 15,38; 23,0); mediana dawki eftrenonakogu alfa: 31,5 IU/kg (IQR 28,16; 38,15).</p> <p><b>Leczenie doraźne<sup>^</sup>:</b> w przypadku epizodów krwawienia zastosowano 376 000 dodatkowych jednostek SHL-FIX (18 800 jednostek na jednego pacjenta) w ciągu 12 miesięcy przed przejściem chorych na terapię EHL-FIX, oraz 175 000 dodatkowych jednostek EHL-FIX (8750 jednostek na jednego pacjenta) w okresie 12 miesięcy stosowania terapii EHL-FIX.</p>

<sup>^</sup> Autorzy opisali przypadki 3 pacjentów przyjmujących Idelvion, u których wystąpiły epizody krwawienia – każdy z nich przeszedł ponownie na leczenie SHL-FIX.

Warto wspomnieć, że dane dotyczące przyjmowania przez pacjentów kolejnych dawek leku były rejestrowane on-line, za pomocą platformy HaemTrack, stworzonej w celu gromadzenia danych dotyczących przebiegu leczenia chorych na hemofilię. Pacjenci mieli za zadanie samodzielnie rejestrowanie wszystkich epizodów krwawień. Charakter każdego epizodu (spontaniczne krwawienie lub pourazowe) był następnie potwierdzany poprzez rozmowę telefoniczną, lub wywiad lekarski.

## 8.4 Skuteczność kliniczna

### 8.4.1 Epizody krwawień

Badacze przedstawili informacje dotyczące rocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*) wśród pacjentów leczonych czynnikami EHL-FIX (Idelvion i Alprolix) w porównaniu do stosowanej wcześniej terapii SHL-FIX. Do obliczeń istotności różnic pomiędzy terapią EHL-FIX oraz SHL-FIX użyto testu Wilcozona dla par obserwacji, przy założeniu poziomu istotności  $p < 0,05$ . Wyniki oceny w postaci median przedstawiono ogółem oraz w podziale na dwie grupy: krwawienia spontaniczne (*spontaneous bleeding*) oraz krwotoki powstałe w wyniku urazu (*traumatic bleeding*). Przedstawiono również mediany pomiarów minimalnego stężenia (ang. *trough*) czynnika IX.

Szczegóły oceny częstości krwawień przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Ocena średniorocznej częstości krwawień, badanie *Rampotas 2020*.

Oceniany parametr	Idelvion (N = 7)	Alprolix (N = 13)	Ogółem (EHL- FIX) N = 20	Poprzednia terapia (SHL-FIX) N = 20	Istotność różnic EHL-FIX vs SHL FIX
ABR, mediana (IQR) <sup>^</sup>	2 (1; 6)	4 (1; 5)	3 (1; 5,25)	3 (1; 5)	$p = 0,95$
ABR krwawień spontanicznych, mediana (IQR)	bd.	bd.	1,5 (0; 3)	0,5 (0; 3)	$p = 0,57$
ABR krwawień w wyniku urazu, mediana (IQR)	bd.	bd.	1 (0; 4)	1,5 (0,75; 4)	$p = 0,32$
Minimalny poziom czynnika IX, mediana (IQR) [IU/ml] <sup>^^</sup>	0,075 (0,047; 0,08)	0,04 (0,03; 0,05)	0,05 (0,04; 0,065)	0,04 (0,03; 0,07)	$p = 0,77$

bd. brak danych;

<sup>^</sup> Dwóch pacjentów nie prowadziło rejestrów epizodów krwawień za pomocą platformy HaemTrack, zarówno podczas przyjmowania SHL-FIX oraz badanej interwencji, przez co wykluczono ich z analizy ABR;

<sup>^^</sup> Dwóch pacjentów przyjmujących SHL-FIX oraz 3 pacjentów przyjmujących EHL-FIX nie dokonało pomiarów poziomu minimalnego czynnika IX i zostało wykluczonych z oceny tego czynnika.

Mediana rocznej częstości występowania krwawienia była mniejsza w grupie pacjentów otrzymujących Idelvion w porównaniu do leczenia Alprolixem, 2 (IQR 1; 6) vs 4 (IQR 1; 5). Dodatkowo, minimalne stężenie czynnika IX u pacjentów przyjmujących Idelvion było wyższe w porównaniu do wyników u pacjentów leczonych Alprolixem, mediana 0,075 (IQR: 0,047; 0,08) IU/ml vs 0,04 (IQR: 0,03; 0,05) IU/ml.

Ogółem, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy wcześniej stosowanymi produktami FIX (SHL-FIX), a produktami o wydłużonym działaniu, podawanymi w mniejszej dawce (EHL-FIX), co sugeruje podobną efektywność nowych preparatów, przy możliwości zmniejszenia stosowanej dawki i częstości podawania. W badaniu częstotliwość podawania leku po przejściu na EHL-FIX uległa zmniejszeniu o 52% w stosunku do schematów SHL-FIX, co oznaczało, że przeciętnie rocznie pacjent otrzymywał 52 iniekcje, zamiast 121.

Z oceny rocznej częstości krwawienia wykluczono dwóch pacjentów, którzy nie prowadzili rejestrów epizodów krwawień poprzez platformę HaemTrack zarówno w czasie leczenia SHL-FIX jak i po przejściu na terapię czynnikiem o przedłużonym działaniu. Badacze nie podali, w której grupie leczenia byli ci pacjenci. Dodatkowo, 5 pacjentów zostało wykluczonych z analizy minimalnego poziomu czynnika IX ze względu na brak pomiarów (u 2 chorych brak pomiaru na SHL-FIX, u 3 na EHL-FIX).

### 8.4.2 Jakość życia

Jakość życia pacjentów była oceniana za pomocą kwestionariusza EQ5D-5L (ang. *European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire*; opis kwestionariusza zamieszczono w załączniku niniejszego raportu (*EQ-5D-5L 2020*). Ocenę przeprowadzono na podstawie wyników 14 pacjentów, dla których dostępne były sparowane dane z leczenia EHL-FIX oraz SHL-FIX. Badacze przedstawili mediany ogólnego wyniku skali EQ-5D-5L. Autorzy nie przedstawili szczegółowych danych osobno dla Idelvionu i Alprolixu. Podsumowanie w tabeli poniżej.

Tabela 61. Ocena QoL, badanie *Rampotas 2020*.

Ogółem (EHL-FIX)	Poprzednia terapia (SHL-FIX)	Istotność różnic
0,79 (IQR 0,58; 0,88)	0,76 (IQR 0,63 vs 0,84)	p = 0,96

Mediana oceny jakości życia była wyższa wśród pacjentów w momencie stosowania terapii EHL-FIX w porównaniu do wcześniejszego leczenia SHL-FIX, 0,79 (IQR 0,58; 0,88) vs 0,76 (IQR 0,63 vs 0,84). Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej, p = 0,96.

## 8.5 Bezpieczeństwo

W odniesieniu do bezpieczeństwa, autorzy *Rampotas 2020* opisali 4 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do zakończenia leczenia ocenianymi lekami, i powrotu pacjentów do poprzednio stosowanej terapii. W przypadku Idelvionu, u jednego z chorych wystąpiło krwawienie spontaniczne w kolanie, dwukrotnie w ciągu 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, pomimo minimalnego

poziomu czynnika IX 0,08 IU/ml – w ciągu 8 miesięcy od powrotu do poprzedniego schematu leczenia, u pacjenta nie stwierdzono dalszych epizodów krwawienia. U drugiego pacjenta odnotowano częstsze niż oczekiwane epizody krwawienia – w ciągu 5 miesięcy wystąpiły u niego 3 spontaniczne krwawienia oraz 2 krwotoki w wyniku urazu, co stanowiło dwukrotnie większą częstość krwawień w porównaniu do tych odnotowywanych w czasie leczenia SHL-FIX (informacje dotyczące minimalnego poziomu czynnika IX u tego pacjenta nie zostały uzyskane). W przypadku trzeciego chorego raportowano spontaniczne krwawienie w łokciu niedługo po zakończeniu 12-miesięcznej terapii Idelvionem (zarejestrowany minimalny poziom czynnika IX: 0,07 IU/ml), co wpłynęło na decyzję pacjenta o powrocie do stosowanej wcześniej terapii. W odniesieniu do leczenia Alprolixem, odnotowano 1 przypadek pacjenta, u którego po 8 miesiącach podawania leku zaobserwowano rumień w miejscu wstrzyknięcia, który rozprzestrzenił się po całej klatce piersiowej i towarzyszyło mu uczucie „szczypania” („*stinging*” *feeling*), pacjentowi towarzyszyły również objawy uczucia nadchodzącego omdlenia. Autorzy zaznaczyli, że u żadnego z pacjentów przyjmujących Idelvion oraz Alprolix nie wytworzyły się inhibitory czynnika IX.

## 9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Idelvion (*ChPL Idelvion 2020*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie z wstrząsem anafilaktycznym). W niektórych przypadkach dochodziło do progresji tych reakcji do ciężkiej anafilaksji; zdarzenia te miały miejsce w ścisłym związku czasowym z wytworzeniem inhibitorów czynnika IX. Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbach indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i obecnością inhibitorów czynnika IX oraz reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

Po zastosowaniu produktów czynnika IX pochodzących z komórek CHO bardzo rzadko obserwowano wytworzenie przeciwciał przeciwko białku chomika.

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących czynnik IX (inhibitorów). Objawem świadczącym o obecności inhibitorów jest niewystarczająca odpowiedź kliniczna na leczenie. W takich przypadkach zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Rozwój inhibitorów zaobserwowano w trwającym badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów. Rozwój inhibitorów zaobserwowano u wcześniej leczonych pacjentów po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego IDELVION.

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX; ryzyko to jest większe w przypadku preparatów niskocyszczonych. Stosowanie niskocyszczonych produktów zawierających czynnik IX wiązało się z przypadkami zawału serca, rozsia- nego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatoru płucnego. Stosowanie wysokocyszczzonego czynnika IX rzadko wiąże się z działaniami niepożądanymi tego rodzaju.

## Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W czterech otwartych badaniach klinicznych obejmujących 107 pacjentów z przynajmniej jedną ekspozycją na IDELVION odnotowano 13 działań niepożądanych u 7 pacjentów. W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i terminami preferowanymi MedDRA.

Częstości zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $> 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem

Tabela 62. Tabelaryczna lista zdarzeń niepożądanych podczas terapii rIX-FP, ChPL Idelvion 2020.

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania na pacjenta
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynnika IX/ rozwój inhibitora	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	(odczyny) w miejscu wstrzyknięcia	często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	niezbyt często
	wyprysk	niezbyt często

W trwającym badaniu klinicznym u jednego z pacjentów wcześniej nieleczonych (PUP) wytworzyło się wysokie miano inhibitora czynnika IX. Dane dotyczące częstości występowania inhibitora u pacjentów wcześniej nieleczonych są niewystarczające.

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są podobne, jak u pacjentów dorosłych.

## 10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Idelvion® (albutrepenonakog alfa), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2020).

Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że reakcje nadwrażliwości (alergiczne) mogą wystąpić rzadko w trakcie stosowania produktu Idelvion. Reakcje te obejmują: obrzęk, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, swędzącą wysypkę, ból głowy, pokrzywkę, obniżone ciśnienie krwi, senność, nudności i wymioty, niepokój, przyspieszone tętno, ucisk w klatce piersiowej oraz świszczący oddech. W niektórych przypadkach zdarzenia te mogą stać się poważne (*severe*). Dodatkowo, niektórzy pacjenci przyjmujący produkty zawierające czynnik IX mogą wytworzyć przeciwciała neutralizujące czynnik IX, co skutkuje nieskutecznością dalszego leczenia i utratą kontroli nad krwawieniem. Zażywanie leków zawierających czynnik IX może także wiązać się z ryzykiem tworzenia zakrzepów w naczyniach krwionośnych. Na stronie EMA podano także, że lek Idelvion nie może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną leku lub inne jego składniki, a także u pacjentów z nadwrażliwością na białka chomika (EMA 2020).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących albutrepenonakogu alfa (PRAC 2020).



Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) w artykule informującym o zatwierdzeniu produktu leczniczego Idelvion w leczeniu hemofilii B z dnia 4 marca 2016 r. podano informację, że najczęstszym zaobserwowanym działaniem niepożądanym leku jest ból głowy (FDA 2020).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 grudnia 2019 r.) odnotowano łącznie 203 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 135 przypadków poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 6 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Idelvion, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 73, 36,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 55, 27,1%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 55, 27,1%) oraz zaburzenia naczyniowe (n = 40, 19,7%) (FDA 2020a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 104 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi po podaniu leku Idelvion (dane do 04.04.2020 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 46, 44,2%), zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 30, 28,8%), zaburzenia naczyniowe (n = 27, 26,0%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 17, 16,3%) (EudraVigilance 2020).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 134 chorych stosujących albutrepenonakog alfa. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 53, 39,6%), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (n = 34, 25,4%), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (n = 29, 21,6%) oraz zaburzeń naczyniowych (n = 28, 20,9%) (VigiAccess 2020).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6 kwietnia 2020 roku.

## 11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Idelvion (albutrepenonakog alfa), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu). W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(albutrepenonacog alfa) OR idelvion OR rIX-FP”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 2 kwietnia 2020 r. i otrzymano 7 trafień w bazie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz 5 wyników w bazie [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu).

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). Wśród znalezionych badań poszukiwano prób klinicznych oceniających Idelvion w populacji dzieci z hemofilią typu B.

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Badania w toku oceniające preparat Idelvion.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02053792	A Phase 3b Open-label, Multi-center, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects With Hemophilia B	<p><b>Metodyka:</b> prospektywne badanie III fazy bez randomizacji, bez grupy kontrolnej</p> <p><b>Cel:</b> długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rIX-FP w zapobieganiu krwawieniom u dzieci i dorosłych z ciężką hemofilią typu B, nie leczonych uprzednio, leczonych w ramach wcześniejszych badań lub nieleczonych w ramach wcześniejszych badań, ale wymagających profilaktyki w związku z zabiegiem operacyjnym</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> luty 2014</p> <p><b>Zakończenie:</b> 31 stycznia 2022.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 115</p> <p><b>Sponsor:</b> CSL Behring</p> <p>Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.</p>
NCT02546622	A Longitudinal, Observational Study of Previously Treated Hemophilia Patients Switching Factor Replacement Products	<p><b>Metodyka:</b> przekrojowe badanie obserwacyjne</p> <p><b>Cel:</b> Ocena pacjentów planujących przejście na inny preparat czynnika krzepnięcia, lub takich którzy niedawno zmienili terapię; zaplanowano</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> wrzesień 2015</p> <p><b>Zakończenie:</b> czerwiec 2020</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 310</p> <p><b>Sponsor:</b> American Thrombosis and Hemostasis Network</p>

---

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		obserwację do 1 roku, uwzględniono w badaniu dzieci z hemofilią typu B i jedna z ocenianych interwencji był Idelvion	Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.

---

## 12 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 22 publikacje dotyczące badań pierwotnych dla albutrepenonakogu alfa (Idelvion) i zdefiniowanych komparatorów – nonakogu alfa (BeneFix), no-nakogu gamma (Rixubis) oraz eftrepenonakogu alfa (Alprolix), w tym:

- Serię badań prowadzonych w ramach programu PROLONG-9FP, opisanych łącznie w 11 publikacjach (na potrzeby niniejszej analizy nazwano je „PROLONG-9FP” bez lub z dodatkowymi oznaczeniami „0”, „a”, „b” i „c”):
  - 1 badanie opisane w 2 publikacjach, przedstawiające ocenę preparatu Idelvion (albutrepenonakog alfa, rIX-FP) w populacji dzieci (< 12 roku życia): PROLONG-9FP (opisane w publikacji głównej *Kenet 2016* oraz *von Mackensen 2019*, przedstawiającej ocenę jakości życia);
  - 3 badania opisane w 4 publikacjach, oceniające Idelvion w mieszanej populacji dorosłych oraz dzieci (pacjenci ≥ 12 r. ż.), włączone do poszerzonej oceny Idelvionu: PROLONG-9FPa (publikacje *Martinowitz 2013*, *Martinowitz 2015*), PROLONG-9FPb (publikacja *Santagostino 2016*) oraz badanie PROLONG-9FP0 (publikacja *Santagostino 2012*);
  - 1 badanie typu „extension study”, uwzględniające pacjentów z badań PROLONG-9FP i PROLONG-9FPb, opisane odpowiednio w 2 publikacjach: *Kenet 2020*, prezentującej wyniki w populacji pediatrycznej, oraz *Mancuso 2020*, przedstawiającej wyniki dla populacji mieszanej dzieci oraz dorosłych;
  - 1 analizę, uwzględniającą pacjentów z pozostałych prób PROLONG-9FP, PROLONG-9FPb i PROLONG-9FPc, w którym oceniano okołooperacyjne podanie leku, opisaną w 2 publikacjach: *Négrier 2016* oraz *Curtin 2020* (aktualizującej wyniki pierwszej publikacji);
  - 1 analizę opublikowaną w formie listu do redakcji, uwzględniającą pacjentów z badań oceniających populację dzieci oraz populację mieszaną dzieci/dorosłych, przedstawiającą wyniki oceny aktywności FIX w trakcie leczenia rIX-FP (*Gill 2019*);
- 1 badanie oceniające efektywność rIX-FP w populacji dzieci (0-11 lat) oraz mieszanej dzieci i dorosłych, prowadzone w Niemczech: *Oldenburg 2019*;
- 1 badanie oceniające pacjentów przechodzących z wcześniejszej terapii długodziałającymi czynnikami krzepnięcia krwi na Idelvion lub Alprolix – badanie *Rampotas 2020*;

- 5 badań przedstawiających ocenę preparatu rFIX (nonakog alfa, BeneFIX) w populacji dzieci, uwzględnione celem porównania preparatów Idelvion oraz BeneFIX: *Hua 2017, Monahan 2010, Poon 2002, Roth 2001, oraz Shapiro 2005*;
- 1 badanie przedstawiające ocenę preparatu rFIX (nonakog gamma, Rixubis) w populacji dzieci, uwzględnionego celem porównania preparatów Idelvion oraz Rixubis: *Urański 2015*;
- 3 badania opisane w 3 publikacjach, przedstawiające ocenę preparatu rFIX (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji dzieci, uwzględnionego celem porównania preparatów Idelvion oraz Alprolix: badanie *Kids B-LONG* (publikacja *Fischer 2017*), próba *B-YOND* (publikacja *Pasi 2017*; badanie typu „*extension study*”) oraz badanie *Wang 2018*.

Ponadto zidentyfikowano 2 doniesienia konferencyjne, w których zaprezentowano dodatkowe informacje odnośnie włączonych badań dotyczących rIX-FP: *Escobar 2017* (zużycie leku w badaniach *PROLONG-9FP* oraz *PROLONG-9FPb*) i *Santagostino 2017* (ocena przestrzegania zaleceń dawkowania leku w badaniach *PROLONG-9FP* oraz *PROLONG-9FPb*).

Nie odnaleziono badań z randomizacją zarówno w przypadku Idelvionu, jak również komparatorów, dlatego jedyne możliwe porównanie polega na jakościowym zestawieniu wyników badań jednoramiennych prowadzonych w populacji dzieci. Odnaleziono tylko 1 badanie w populacji mieszanej, które zestawiało wyniki dotyczące rIX-FP i rFIXFc.

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu: *Davis 2019, Mancuso 2017* oraz *Mannucci 2014*. Opracowanie te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie odnaleziono w nich badania dla preparatu Idelvion, które zostało opublikowane, a nie byłoby uwzględnione w niniejszej analizie. W przeglądach wykazano, że Idelvion stosowany u chorych z populacji pediatrycznej, a także w populacji osób dorosłych, charakteryzował się znacznym wydłużeniem okresu półtrwania (ponad 5-krotnie), a także zmniejszał średnioroczną częstość krwawień. Większość pojawiających się epizodów krwawień ustępowała po podaniu pojedynczej dawki leku. Leczenie było dobrze tolerowane, a w badaniach nie stwierdzono powstawania inhibitorów zmniejszających skuteczność prowadzonej terapii. Dodatkowo w opracowaniu *Davis 2019* przeprowadzono porównanie statystyczne rIX-FP z produktami BeneFIX, Rixubis i Alprolix, które wskazywało na istotne różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami, przy czym dla preparatu Idelvion ABR miało wartość niższą (co najmniej o 1,8) niż w przypadku pozostałych interwencji.

### rIX-FP w populacji dzieci

W prospektywnej próbie klinicznej *PROLONG-9FP* (*Kenet 2016*) ocenie poddano 27 uprzednio leczonych chłopców z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią B ( $\leq 2$  IU/dl): 12 poniżej 6 r.ż. oraz 15 w wieku 6-11 lat, stosujących albutrepenonakog alfa przez co najmniej 12 miesięcy w zapobieganiu krwawieniom. Z kolei w retrospektywnym badaniu *Oldenburg 2019* wyróżniono podgrupę 14 pacjentów w wieku  $< 12$  lat leczonych rIX-FP przez co najmniej 8 tygodni, wśród których większość (97%) była wcześniej leczonych, 85,7% otrzymywała rIX-FP jako leczenie profilaktyczne, a 67,2% pacjentów wykazywała hemofilię ciężką, podczas, gdy u 32,8% miała ona charakter umiarkowany lub łagodny. Ponadto w opisie uwzględniono próbę *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Kenet 2020* przedstawiono wyniki fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, obejmującej 14 dzieci w wieku  $< 12$  lat.

### Ocena farmakokinetyki

W zakresie farmakokinetyki, preparat rIX-FP w porównaniu do uprzednio stosowanych preparatów FIX (rFIX [78%] lub pdFIX [22%]) charakteryzował się:

- wyższym o ponad 36% **odzyskiem przyrostowym IR**: 1,010 (% CV: 22,5) vs 0,738 (% CV: 26,8);
- ponad 5-krotnie większą powierzchnią pod krzywą zależności stężenia od czasu **AUC**: 4894 (% CV: 32,0) IU×h/dl vs 888 (% CV: 46,9) IU×h/dl
- około 6-krotnie wolniejszym **klirensem** leku: 1,112 (% CV: 28,2) ml/h/kg vs 6,401 (% CV: 33,5) ml/h/kg
- dłuższym o około 73 godziny **okresem półtrwania**  $t_{1/2}$ : 91,4 (% CV: 17,5) godziny vs 18,6 (% CV: 33,0) godzin
- dłuższym o około 100 godzin średnim czasem pozostawania leku w organizmie, **MRT**: 126,5 (% CV: 17,1) godzin vs 26,3 (% CV: 31,4) godzin;
- niższą o około 13% objętością dystrybucji w stanie równowagi, **V<sub>ss</sub>**: 1,362 (% CV: 21,8) dl/kg vs 1,577 (% CV: 24,7) dl/kg

### Skuteczność kliniczna

**Średnioroczna częstość krwawień ogółem (ABR)** podczas profilaktyki rIX-FP w badaniu *PROLONG-9FP* wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65; 5,13) – odnotowano więc niemal dwukrotne zmniejszenie częstości krwawień, w porównaniu do uprzednio stosowanych FIX: 7,0 (SD: 11,89) zdarzeń/rok. Mediana rocznej

częstości krwawień wyniosła jednak 3,12 (IQR: 0,91; 5,91), co było bardzo zbliżonym wynikiem do poprzednio obserwowanej: 3,0 (IQR: 1,0; 6,0).

Z kolei w badaniu *Oldenburg 2019* średnia ABR dla 3 pacjentów stosujących profilaktykę rIX-FP co 7 dni 0,2 (SD: 0,6), a dla 4 pacjentów bez względu na częstość podawania rIX-FP 0,8 (SD: 1,0). W podgrupie tych 4 analizowanych chorych bez względu na częstość podawania rIX-FP podczas wcześniejszego leczenia FIX średnia ABR wynosiła 0,8 (SD: 0,6), a u 3 pacjentów leczonych wcześniej nonakogiem alfa 1,1 (SD: 0,2).

**Średnioroczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR)** w badaniu *PROLONG-9FP* wyniosła 0,56 (95% CI: 0,32; 1,00) i uległa ponad 6-krotnemu zmniejszeniu w stosunku do wartości odnotowanych podczas wcześniejszego leczenia FIX: 3,9 (SD: 9,18); AsBR była wyższa u pacjentów w wieku 6-11 lat, 0,86 (95% CI: 0,49; 1,51), niż u pacjentów poniżej 6 roku życia, 0,09 (95% CI: 0,01; 0,58). Mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 0,91), co wskazywało na podobną liczbę krwawień co w poprzedniej terapii, gdzie mediana wyniosła 0,0 (IQR: 0,0; 2,0).

**Średnioroczna częstość krwawień do stawów** w badaniu *PROLONG-9FP* wynosiła 1,44 (95% CI: 0,89; 2,33), przy czym mediana liczby krwawień wyniosła 0,99 (IQR: 0,00; 2,33).

**Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia**, zdefiniowane jako zatrzymanie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP było w badaniu *PROLONG-9FP* wysokie i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0; 99,0), co było znamienym klinicznie, założonym a priori wynikiem (dolna granica CI > 80%). Wśród dzieci poniżej 6 r. ż. wszystkie epizody krwawienia zostały zatrzymane przy pomocy 1 lub 2 dawek leku, natomiast wśród dzieci starszych prawdopodobieństwo powodzenia leczenia wyniosło 95,1% (86,7%; 98,3%).

**Odpowiedź hemostatyczna** w badaniu *PROLONG-9FP* w przypadku większości epizodów krwawienia była bardzo dobra po podaniu rIX-FP, dotyczyło to 78 (75%) epizodów krwawień – podobny trend obserwowano w podgrupie dzieci poniżej 6 r. ż. (83,7% krwawień) oraz w podgrupie dzieci w wieku 6-11 lat (68,9% krwawień). W większości pozostałych przypadków krwawień obserwowano dobrą odpowiedź (21,2% krwawień w całej badanej grupie)

**Okolozabiegowe podanie rIX-FP:** w badaniu *PROLONG-9FP* 2 (7,4%) pacjentów miało przeprowadzony zabieg celem ekstrakcji zębów, pacjenci otrzymali przed zabiegiem pojedynczą dawkę 40-50 IU/kg rIX-FP, nie wymagali kolejnych dawek w trakcie zabiegu, a po zabiegu wrócili do cotygodniowej profilaktyki rIX-FP (w dawce 50-60 IU/kg) w ciągu tygodnia. U jednego pacjenta, po zabiegu zastosowano dawkę

podtrzymującą rIX-FP 32 IU/kg w piątym dniu po ekstrakcji. Po zabiegu nie odnotowano żadnych krwawień lub krwawień, a leczenie było ocenione jako dobre lub bardzo dobre. W przypadku innych 5 drobnych zabiegów nie stosowano dodatkowych dawek leku poza prowadzoną profilaktyką. W publikacji *Négrier 2016* podano także informacje o jednym dziecku, które w ramach fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP* przeszło zabieg wycięcia zmiany barwnikowej – odpowiedź hemostatyczna na podanie okołozabiegowe rIX-FP oceniona została jako bardzo dobra.

**Zużycie leku:** w badaniu *PROLONG-9FP* średnie tygodniowe zużycie rIX-FP wyniosło 47,2 IU/kg i było 2,27 razy mniejsze niż średnie tygodniowe zużycie wcześniejszych FIX (107,1 IU/kg). Natomiast w próbie *Oldenburg 2019* podano, że dawka rIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91; n = 12) i była o około połowę mniejsza niż dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg (zakres: 57-136, n = 5) i 83,5 IU/kg (n = 1). 16 pacjentów z badania *PROLONG-9FP* otrzymało w ramach profilaktyki dawkę 35-50 IU/kg co tydzień, przy średniej dawce 43,8 IU/kg i średniej aktywności FIX w stanie równowagi wynoszącej 12,80%. Dla wszystkich dawek odnotowano, że 97,9% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie > 5%.

**Jakość życia:** u dzieci w wieku 4-7 lat ocenianych w ramach badania *PROLONG-9FP* po zastosowaniu rIX-FP odnotowano średnią wielkość efektu dla domen kwestionariusza oceniających „zdrowie fizyczne”, gdzie stwierdzono poprawę (d = -0,547) oraz „leczenie”, gdzie odnotowano pogorszenie (d = 0,533) (ocena z użyciem kwestionariusza HAEMO-QOL). U dzieci w wieku 8-12 lat średnią i znaczną wielkość efektu stwierdzono dla większości domen - największą poprawę zaobserwowano dla domeny „radzenie sobie z przeciwnościami” (d = -0,649), „rodzina” (d = -0,634) i „zdrowie fizyczne” (d = -0,623). Po zastosowaniu profilaktyki rIX-FP stwierdzono wzrost satysfakcji z prowadzonego leczenia wśród opiekunów dzieci. Największą poprawę zaobserwowano odnośnie domeny oceniającej „obciążenie”, mniejszą w przypadku oceny ogólnej satysfakcji z leczenia, natomiast w obrębie kontaktu ze specjalistą stwierdzono pogorszenie.

## Bezpieczeństwo

łącznie odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono łącznie 48 reakcji w miejscu podania u 5 (18,5%) pacjentów i wszystkie miały łagodny charakter. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rIX-FP. W badaniu nie odnotowano przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z innych przyczyn. W badaniu nie odnotowano zdarzeń zakrzepowo-



zatorowych, reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 4 (14,8%) pacjentów (łącznie 6 zdarzeń), wszystkie związane z przypadkowymi urazami i uznane za niezwiązane z leczeniem.

#### Faza wydłużona próby *PROLONG-9FP* (badanie *PROLONG-9FPc*, publikacja *Kenet 2020*)

Faza wydłużona badania *PROLONG-9FP* potwierdziła skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania rIX-FP u dzieci, zarówno w schemacie co 7 dni, jak i co 10 lub 14 dni. Najmniejszą częstość spontanicznych krwawień w fazie wydłużonej odnotowano wśród pacjentów, którzy otrzymywali rIX-FP co 7 dni, a większa występowała wśród chorych otrzymujących profilaktykę co 10 lub 14 dni, odpowiednio średnia AsBR wyniosła 0,6 (SD: 1,3), 1,6 (SD: 2,5) i 1,7 (SD: 2,0). Podobnie było dla ogólnej częstości epizodów krwawień – ABR wynosiła średnio 3,3 (SD: 3,6) dla podania rIX-FP co 7 dni i 4,0 (SD: 3,6) dla podania co 10 dni, a 4,7 (SD: 3,1) dla podania co 14 dni. W przypadku krwotoków do stawów wartości te były zbliżone między różnymi częstościami podań rIX-FP. W większości (96%) przypadków krwawień wymagane leczenie zakończyło się sukcesem po podaniu jednej lub dwóch dawek rIX-FP.

W przypadku oceny bezpieczeństwa u podobnego odsetka chorych stwierdzono jakiegokolwiek TEAEs, u większego wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Podobne były najczęściej obserwowane TEAEs. Podobnie jak w fazie podstawowej nie odnotowano reakcji anafilaktycznych ani zdarzeń zakrzepowozatorowych, ani też nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, a także przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego.

#### rIX-FP w populacji dzieci – jakościowe porównanie z preparatami rFIX (BeneFIX, Rixubis i Alprolix)

Porównanie preparatu Idelvion z preparatami BeneFIX oraz Rixubis przeprowadzono wykorzystując dane z prób *PROLONG-9FP* i *Oldenburg 2019* dla rIX-FP, informacje z 5 badań (*Hua 2017*, *Monahan 2010*, *Poon 2002*, *Roth 2001* oraz *Shapiro 2005*) oceniających preparat BeneFIX, dane z badania *Urański 2015*, oceniającego preparat Rixubis oraz informacje o rFIXc z próby *Kids B-LONG*. Ponadto zestawiono także wyniki faz wydłużonych do prób *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*, opisane odpowiednio w badaniach *PROLONG-9FPc* i *B-YOND* (wyróżniono w nich podgrupę dzieci w wieku < 12 lat). Wszystkie badania oceniały leki w populacji dzieci (*PROLONG-9FP*, *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Urański 2015* i *Kids B-LONG*) lub prezentowały wyniki w podgrupie dzieci (*Oldenburg 2019*, *Hua 2017*, *Poon 2002*, *Roth 2001* oraz *PROLONG-9FPc* i *B-YOND*). Opisywane badania oceniały stosunkowo duże grupy chorych, biorąc pod uwagę rzadkość występowania hemofilii typu B – w większości uwzględniono w nich od 14-63

chorych. Wyjątek stanowiła próba *Hua 2017*, gdzie podgrupa dzieci, w której przedstawiono ocenę farmakokinetyki liczyła tylko 4 pacjentów, co może ograniczać wiarygodność oceny w tej próbie.

W próbie *PROLONG-9FP*, badaniu *Urański 2015* i próbie *Kids B-LONG* uwzględniono chorych poniżej 12 roku życia, a średni wiek wyniósł odpowiednio około 6 oraz 7 lat, a dla ostatniego badania mediana wyniosła 5,0 lat. Z kolei w próbie *Shapiro 2005* uwzględniono chorych poniżej 15 roku życia, ale mediana wieku wyniosła 0,75 roku, natomiast w próbie *Monahan 2010* uwzględniono chorych poniżej 6 roku życia, zaś mediana wieku wyniosła 2 lata. W pozostałych próbach, gdzie oceniano jedynie farmakokinetykę leku, wyróżniono podgrupy  $\leq 15$  roku życia (*Roth 2001*, *Poon 2002*) lub podgrupę poniżej 12 roku życia (*Hua 2017*) o średniej wieku 8,8 (SD: 1,3) lat. Średni wiek chorych w badaniu *Oldenburg 2019* był tylko trochę niższy niż w próbie *PROLONG-9FP* (4,6 lat).

Podobnie jak w próbie *PROLONG-9FP*, większość analizowanych badań uwzględniała chorych, którzy uprzednio otrzymywali już produkty FIX (w większości pdFIX). Jedynie w próbie *Shapiro 2005* ocenę ukierunkowano na pacjentów wcześniej nie leczonych, natomiast w próbie *Poon 2002* i *Oldenburg 2019* uwzględniono populację mieszaną – leczonych oraz nieleczonych (nie jest znany udział poszczególnych grup chorych w pierwszej próbie, natomiast w drugiej w podgrupie dzieci wcześniejszego leczenia nie otrzymało 28,6% pacjentów). W badaniu *Monahan 2010* tylko jeden chory (4%) nie otrzymywał wcześniej leczenia.

Preparat rIX-FP podawano w schemacie cotygodniowym, w dawce 35-50 IU/kg (średnio 47 IU/kg tygodniowo) w badaniu *PROLONG-9FP*, a w badaniu *Oldenburg 2019* średnia tygodniowa dawka wynosiła 45 IU/kg (większość pacjentów otrzymywała lek co tydzień). W próbie *Monahan 2010* 9 (40,9%) pacjentów otrzymywało lek w dawce 42-105 IU/kg raz w tygodniu, natomiast 12 (54,5%) otrzymywało lek 2 razy w tygodniu, w dawce 33-87 IU/kg. Jeden pacjent (4,5%) otrzymywał lek 1-2 razy na tydzień, w dawce 100 IU/kg. Obliczona na podstawie tych danych średnia dawka leku wyniosła 101,3 IU/kg tygodniowo. Z kolei w badaniu *Shapiro 2005* 24 (75%) pacjentów otrzymywało lek 2 lub więcej razy na tydzień, w dawce średniej 72,5 (SD: 37,1), natomiast 8 (25%) – raz w tygodniu w średniej dawce 75,9 (SD: 17,9) IU/kg. Ogółem, pacjenci otrzymywali średnio 127,7 IU/kg rFIX tygodniowo. W próbie *Urański 2015* preparat rFIX podawano dwa razy w tygodniu, a średnia tygodniowa dawka wyniosła około 113,9 IU/kg. W badaniu *Kids B-LONG* rFIXFc podawano początkowo w dawce 50-60 IU/kg raz w tygodniu, a następnie kolejne dawki mogły być modyfikowane w zależności od profilu pacjenta – mediana przeciętnej tygodniowej dawki profilaktycznej wyniosła 58,6 IU/kg.

## Ocena farmakokinetyki

W zakresie farmakokinetyki potwierdzono obserwacje z badania *Kenet 2016*, preparat rIX-FP w porównaniu do preparatu rFIX charakteryzował się:

- wyższym o około 30-74% **odzyskiem przyrostowym IR**: 1,01 (%CV: 22,5) (IU/dl)/(IU/kg) vs 0,58-0,78 (IU/dl)/(IU/kg);
- ponad 6-krotnie większą powierzchnią pod krzywą zależności stężenia od czasu **AUC**: 4894 (%CV: 32,0) vs 574-808,4 IU×h/dl;
- około 5-13 krotnie wolniejszym **klirensem** leku: 1,112 (% CV: 28,2) vs 6-13 ml/h/kg;
- dłuższym 3-9 razy **okresem półtrwania**  $t_{1/2}$ : 91,4 (% CV: 17,5) vs 10-30 godzin;
- dłuższym 3,5-4,5 razy średnim czasem pozostawania leku w organizmie, **MRT**: 126,5 (% CV: 17,1) vs 28-36 godzin;
- prawie dwukrotnie niższą objętością dystrybucji w stanie równowagi, **V<sub>ss</sub>**: 1,362 (% CV: 21,8) vs 2,28-2,70 dl/kg.

Z kolei w porównaniu do rFIXFc (wyniki w podgrupie dzieci młodszych i starszych) preparat rIX-FP charakteryzował się:

- wyższym o około 44-68% **odzyskiem przyrostowym IR**: 1,01 (%CV: 22,5) (IU/dl)/(IU/kg) vs 0,6-0,7 (IU/dl)/(IU/kg);
- około 3-4 razy wolniejszym **klirensem** leku: 1,112 (% CV: 28,2) vs 3,6-4,4 ml/h/kg;
- dłuższym 0,7-0,8 razy **okresem półtrwania**  $t_{1/2}$ : 91,4 (% CV: 17,5) godziny vs 68,4-72,2 godziny;
- dłuższym 0,7 razy średnim czasem pozostawania leku w organizmie, **MRT**: 126,5 (% CV: 17,1) godzin vs 84,0-85,7 godziny;
- ponad 2-krotnie i 3-krotnie niższą objętością dystrybucji w stanie równowagi, **V<sub>ss</sub>**: 1,362 (% CV: 21,8) dl/kg vs 3,0-3,73 dl/kg.

## Skuteczność kliniczna

Odnotowane średnioroczne częstotliwości krwawień podczas profilaktyki rIX-FP w badaniu *PROLONG-9FP* były bardzo zbliżone do tych odnotowanych podczas profilaktyki rFIX: ogółem **częstość krwawień (ABR)** wyniosła 3,69 vs 3,7, z **częstością krwawień spontanicznych (AsBR)** 0,56 vs 0,58 oraz **krwotoków do stawów** 1,44 vs 1,00, dla porównania rIX-FP vs rFIX. Jeszcze mniejszą średnią wartość ABR odnotowano podczas terapii rIX-FP w badaniu *Oldenburg 2019* (0,2 [SD: 0,6]), ale może to wynikać z faktu, że w ocenie uwzględniono tylko 3 chorych.

W próbach *Urański 2015* i *Kids B-LONG* przedstawiono jedynie mediany średniorocznej liczby krwawień, wraz z rozstępem międzykwartylowym (IQR). Dla AsBR oraz ABR do stawów, mediany te wyniosły 0 (IQR odpowiednio 0,0; 0,0 oraz 0,0; 1,6 w pierwszej próbie i 0,0; 1,2 oraz 0,0 (0,0; 1,1) w drugim badaniu), co było niższymi wartościami niż te obserwowane w badaniu *PROLONG-9FP*, wynoszącymi odpowiednio 0,00 (IQR: 0,00; 0,91) oraz 0,99 (IQR: 0,00; 2,33). Mediana liczby krwawień ogółem wyniosła odpowiednio 2 (IQR: 0,0; 4,2) i 2,0 (0,0; 3,1), była więc również trochę niższa niż ta odnotowana w próbie *PROLONG-9FP*: 3,12 (IQR: 0,91; 5,91).

**Powodzenie leczenia** (zatrzymanie krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 podań leku) dla rIX-FP i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0%; 99,0%) i było liczbowo większe, niż to obserwowane dla produktów rFIX: około 89% oraz rFIXFc: 92%.

Podczas leczenia rIX-FP, rFIX (BeneFIX) i rFIXFc większość epizodów krwawień wykazywała bardzo dobrą lub dobrą **odpowiedź hemostatyczną** (odpowiednio 96% vs 89% vs 89%). Umiarkowaną odpowiedź stwierdzono tylko w przypadku jednego (1,0%) epizodu leczonego rIX-FP, podczas gdy w drugim badaniu 5 (11%) epizodów miało tak sklasyfikowaną odpowiedź. Żaden z epizodów krwawień leczonych rIX-FP oraz rFIX nie charakteryzował się odpowiedzią klasyfikowaną jako słaba lub brak odpowiedzi. W próbie *Urański 2015* (Rixubis) połowa odpowiedzi była sklasyfikowana jako bardzo dobra, i blisko połowa jako odpowiedź dobra – należy jednak mieć na uwadze, że część odpowiedzi klasyfikowanych jako dobra, w pozostałych badaniach zostałaby sklasyfikowana jako bardzo dobra, stąd obserwowane różnice.

Odpowiedź hemostatyczna **podania okołozabiegowego** zarówno w badaniach z użyciem rIX-FP, jak i rFIX oraz rFIXFc była została oceniona jako dobra lub bardzo dobra.

**Średnia dawka rIX-FP** w przeliczeniu na tydzień była ponad dwukrotnie niższa, niż analogiczna dawka preparatu rFIX (BeneFIX lub Rixubis): 47 IU/kg w badaniu *PROLONG-9FP* i 45,0 IU/kg w próbie *Oldenburg 2019* vs 113,9-127,7 IU/kg. Z kolei mediana zużycia tygodniowego rIX-FP oraz rFIXFc była nieco niższa w przypadku pierwszego leku i wynosiła odpowiednio 47,2 i 58,6 IU/kg (odpowiednio badania *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*).

**W fazach wydłużonych** podczas długookresowego stosowania preparatów rIX-FP i rFIXFc (odpowiednio badania *PROLONG-9FP* i *B-YOND*) mediany AsBR były porównywalne (0,00). Podobne były także mediany ABR ogółem podczas leczenia rIX-FP oraz stosowania rFIXFc u dzieci w wieku 6-11 lat (odpowiednio 2,0 vs 2,65), ale w odniesieniu do dzieci w wieku < 6 lat leczonych długoterminowo rFIXFc już nie (mediana dla nich wyniosła 0,00). Z kolei mediana ABR krwotoków do stawu wynosiła 0,00 dla obu grup

wiekowych dzieci badania *B-YOND*, a w próbie *PROLONG-9FPc* była większa i wynosiła 0,6. Liczba epizodów krwawień, które wymagały leczenia była większa dla rIX-FP, 301 vs 60. Porównywalne między lekami było prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, które wyniosło w próbie *PROLONG-9FPc* 96%, a w badaniu *B-YOND* 95%. Odpowiedź hemostatyczna podczas pojedynczych zabiegów i zastosowaniu okołooperacyjnego podania leków oceniono została jako bardzo dobra.

## Bezpieczeństwo

Po stronie preparatu BeneFIX wyniki bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w badaniach *Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005*, natomiast po stronie preparatu Alprolix – w badaniu *Kids B-LONG* i jego kontynuacji, *B-YOND*. W przypadku preparatu Rixubis, informacje odnaleziono w jednym odnalezionym badaniu dla tego produktu – *Urański 2015*.

W próbie *PROLONG-9FP* łącznie odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W fazie wydłużonej badania (*Kenet 2020*) odnotowano nieco więcej zdarzeń: 215 u 23 (95,8%) chorych. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rIX-FP. W badaniu *Kids B-LONG* zdarzenia niepożądane odnotowano u 26 (87%) chorych, przy czym większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Tylko 1 (3,3%) chory doświadczył zdarzenia niepożądanego w postaci spadku apetytu, który uznano za związany z leczeniem. W fazie wydłużonej tego badania (próba *B-YOND*) pacjenci kontynuowali leczenie preparatem Alprolix i zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 17/23 (73,9%) chorych. Podobnie jak w badaniu *Kids B-LONG*, większość zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego. W badaniu *B-YOND* żadne ze zdarzeń obserwowanych w populacji pediatrycznej nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Podobnie w próbie *Urański 2015*, zaznaczono że nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, choć nie podano ogólnej liczby pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Podobnie jak w przypadku preparatu Idelvion, u żadnego pacjenta z badań *Urański 2015*, *Kids B-LONG* oraz *B-YOND* nie stwierdzono przypadku wytworzenia inhibitorów rFIXFc, reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowych czy zgonów. Dodatkowo, w badaniach oceniających Alprolix zaznaczono, że, podobnie jak w przypadku preparatu Idelvion, żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dla porównania, w próbie *Monahan 2010* podano tylko że u 2/25 (8%) chorych odnotowano zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem. W próbie *Shapiro 2005* również podano informacje

o zdarzeniach niepożądanych związanych (lub o nieznanym związku) ze stosowanym leczeniem – ogółem, odnotowano 22 takie zdarzenia u 11/63 (17%) chorych.

W badaniu *PROLONG-9FP* odnotowano 6 zdarzeń uznanych za ciężkie (ang. *serious*), u 4 (14,8%) chorych, ale zdarzenia te nie były związane ze stosowanym leczeniem (wszystkie wynikały z przypadkowych urazów); w fazie dodatkowej do badania łącznie odnotowano 14 zdarzeń u 7 (29,1%) chorych. W próbie *Urański 2015* odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 (13,0%) pacjentów, które nie były związane z leczeniem. Dla porównania, w próbie *Shapiro 2005* odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 (5%) osób, i wszystkie uznano za związane z leczeniem. W przypadku preparatu Alprolix, odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi był zbliżony do tego w badaniu *PROLONG-9FP*: w badaniu *Kids B-LONG* odnotowano 11 SAEs u 4 (13,3%) pacjentów (żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem), natomiast w badaniu *B-YOND* ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano jedynie u 2 (8,7%) chorych. W próbie *Monahan 2010* nie przedstawiono danych odnośnie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, lub ich braku. W próbach *PROLONG-9FP*, *Kids B-LONG*, *B-YOND* oraz *Urański 2015* żaden chory nie wytworzył przeciwciał hamujących aktywność FIX, podczas gdy w badaniu *Shapiro 2005* przeciwciała wytworzyło 2 (3,2%) chorych, a w próbie *Monahan 2010* jeden (4%) chory.

W próbie *PROLONG-9FP* raportowano zdarzenia w miejscu iniekcji u 5 (18,5%) pacjentów – wszystkie te przypadki były bardzo łagodne, odnotowane podczas domowej administracji rIX-FP. W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji o reakcjach w miejscu iniekcji, z wyjątkiem badania *B-YOND* gdzie zaznaczono, że w grupie pediatrycznej nie odnotowano żadnego przypadku ciężkich (*serious*) zdarzeń w miejscu iniekcji.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa preparatu Idelvion jest bardzo zbliżony do profilu pozostałych rFIX, w szczególności preparatów Rixubis oraz Alprolix. W przypadku preparatu BeneFIX, obserwowano nieco częściej AEs związane z leczeniem, a także przypadki wytworzenia inhibitorów, czego nie stwierdzono w badaniach dla Idelvionu, Rixubisu oraz Alprolixu. Z kolei po stronie preparatu Idelvion obserwowano reakcje w miejscu iniekcji (nieprzedstawione w pozostałych badaniach).

#### rIX-FP w populacji mieszanej – poszerzona ocena

Poszerzoną ocenę preparatu Idelvion, opartą na badaniach oceniających populację mieszaną (dzieci oraz dorosłych), wykonano na podstawie danych z pięciu badań klinicznych – *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FPb*, *PROLONG-9FPc* (faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb*) oraz *Oldenburg 2019*. Ogółem, w badaniach tych uwzględniono odpowiednio 17, 63, 25, 59 oraz 67 (liczebność

podgrupy w wieku  $\geq 12$  lat) pacjentów. Średnia wieku ocenianych pacjentów w badaniu *PROLONG-9FPa* wyniosła 26,1 (zakres: 13-46) lat, podczas gdy w próbie *PROLONG-9FP0* średnia wieku wyniosła 35,0 (zakres: 15-58) lat, w próbie *PROLONG-9FPb* 33,0 (SD: 13,9) lat, natomiast w jej fazie wydłużonej *PROLONG-9FPc* 36,1 lat. Była ona zbliżona także w próbie *Oldenburg 2019*, gdzie w podgrupie chorych w wieku  $\geq 12$  lat wyniosła 31,44. Największy procentowy udział populacji stanowiącej przedmiot niniejszej oceny – chorych  $< 18$  r.ż. – odnotowano w badaniu *PROLONG-9FPa* (3 pacjentów, 17,6%), mniejszy był w badaniu *PROLONG-9FPb* (7 pacjentów, 11,1%) i jego fazie wydłużonej (5 pacjentów, 8,5%). W próbie *PROLONG-9FP0* obecny był tylko 1 (4%) chorych poniżej 18 roku życia.

W opisie skuteczności uwzględnionych badań uwzględniono jedynie grupy otrzymujące leczenie profilaktyczne – w przypadku próby *PROLONG-9FPb* były to dwie grupy: grupa 1, otrzymująca rutynową profilaktykę przez cały okres badania (z możliwością zmiany częstości podania leku po 26. tyg.), oraz grupa 2, otrzymująca do 26. tygodnia lek w schemacie podań doraźnych, a następnie cotygodniową profilaktykę. Wyniki fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FPb* (*PROLONG-9FPc*) przedstawiono osobno.

### Ocena farmakokinetyki

Ocenę farmakokinetyki przeprowadzono w badaniach *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

Wskaźnik odzysku IR oraz okres półtrwania odnotowane w badaniach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* były zbliżone do tych obserwowanych w badaniu *PROLONG-9FP*, i wyniosły odpowiednio 1,52 i 1,27 (IU/dl)/(IU/kg) oraz 94,8 vs 101,7 godzin.

W badaniu *PROLONG-9FP0* przeprowadzono ocenę istotności statystyczne różnic w wartości parametrów farmakokinetycznych pomiędzy rIX-FP a wcześniej stosowanymi rFIX – podanie rIX-FP 50 IU/kg w tym porównaniu (wobec rFIX 50 IU/kg) charakteryzowało się (stosunek wartości dla porównania rIX-FP vs rFIX):

- wyższym o 44% **odzyskiem przyrostowym IR**: 1,44 (95% CI: 1,25; 1,65),  $p = 0,002$ ;
- ponad 7-krotnie większą powierzchnią pod krzywą zależności stężenia od czasu **AUC**: 7,40 (95% CI: 6,27; 8,74),  $p < 0,001$ ;
- około 86% wolniejszym **klirensem** leku: 0,14 (95% CI: 0,12; 0,16),  $p < 0,001$ ;
- ponad 5-krotnie dłuższym **okresem półtrwania**  $t_{1/2}$ : 5,26 (95% CI: 4,20; 6,59),  $p < 0,0001$ ;

## Skuteczność kliniczna

W próbie *PROLONG-9FPa* średnia roczna liczba spontanicznych krwawień (**AsBR**) wyniosła 1,26, z kolei w badaniu *PROLONG-9FPb* podano medianę i w grupie 1 wyniosła ona 0,00 (IQR: 0,00; 0,00) dla podania co 7 i 10 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 1,00) dla podania co 14 dni oraz 0,00 (IQR: 0,00; 0,96) w grupie 2. Z kolei wartości te dla **ABR** wyniosły 4,35 w pierwszym z badań, oraz 0,00 (IQR: 0,00; 1,87), 0,00 (IQR: 0,00; 1,78), 1,08 (IQR: 0,00; 2,70) i 1,58 (IQR: 0,00; 4,06) w grupie 1 (odpowiednio podania co 7, 10 i 14 dni) i grupie 2 drugiego badania. Mediany dla **ABR krwotoków do stawu** w grupie 1 badania *PROLONG-9FPb* wyniosły 0,00 (IQR: 0,00; 1,53) dla podania co 7 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 0,88) dla podania co 10 dni i 0,00 (IQR: 0,00; 1,04) dla podania co 14 dni. Natomiast w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat badania *Oldenburg 2019* odnotowano redukcję średniej ABR do 0,3 (SD: 0,7), wobec wcześniejszej wartości 3,5 (SD: 3,2) podczas terapii nonakogiem alfa.

W badaniu *PROLOGN-9FPb* zaznaczono, że w obrębie grupy 2 podczas profilaktyki rIX-FP odnotowano 100% zmniejszenie AsBR (z mediany 17,0 do mediany 0), oraz 90% zmniejszenie ABR (z mediany 23,5 do mediany 1,58), w porównaniu do wcześniej stosowanych FIX. Średnia częstość krwawień spontanicznych w próbie *PROLONG-9FPa* uległa zmniejszeniu z 9,2 do 1,26 epizodów w roku (86% zmniejszenie), natomiast ogólna częstość krwawień ABR z 14,0 do 4,35 (69% zmniejszenie).

W badaniu *PROLONG-9FPa* oraz w grupie 1 badania *PROLONG-9FPb* większość epizodów do uzyskania hemostazy wymagała pojedynczego podania leku (95,3% oraz 92,1%), a wszystkie ustępowały po podaniu maksymalnie dwóch iniekcji (**definicja powodzenia leczenia**). W drugiej grupie badania *PROLONG-9FPb* większość epizodów również ustępowała po podaniu 1 iniekcji rIX-FP (91,9%), w przypadku 1 (2,7%) epizodu konieczne było podanie 2 iniekcji, natomiast 2 (5,4%) epizody ustąpiły dopiero po podaniu co najmniej 3 iniekcji. **Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia**, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 iniekcji, wyniosło więc w tej grupie 94,6% (95% CI: 76,9%; 98,9%).

W próbach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* większość epizodów krwawienia wykazywała **bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź** hemostatyczną (96,5% vs 92,1%) na podanie leku, natomiast odpowiedź umiarkowaną w obu próbach stwierdzono jedynie w przypadku 3 epizodów w każdym z badań.

**Okolozabiegowe podanie rIX-FP:** informacje na ten temat przedstawiono w populacji mieszanej, która uwzględniała zarówno dzieci, jak i dorosłych, a więc populację mieszaną z prób *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc* (do analizy choroby mogli zostać włączeni również bezpośrednio, poza



tymi badaniami). W przypadku drobniejszych zabiegów odpowiedź hemostatyczną oceniono jako bardzo dobrą dla 6, dobrą dla 1 i umiarkowaną dla 1 zabiegu. W przypadku poważnych operacji większość oceniono jako bardzo dobrą (n = 16), a dla pozostałych jako dobrą lub umiarkowaną (odpowiednio n = 5 i n = 1). Wszystkie drobne zabiegi były przeprowadzane z oczekiwaną lub nawet mniejszą utratą krwi. U żadnego pacjenta, który otrzymał rIX-FP w podaniu okołozabiegowym nie stwierdzono inhibitorów FIX ani też przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego. Nie odnotowano też zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

W badaniu *PROLONG-9FPb* mediana **zużytej dawki leku** wyniosła 40 IU/kg rIX-FP w ciągu pierwszych 26 tyg. leczenia profilaktycznego w grupie 1, oraz 40,3 IU/kg (IQR: 37,6; 50,6) w czasie leczenia profilaktycznego (po 26. tygodniu) w grupie 2. Średnia najniższej aktywności FIX po podaniu rIX-FP (przed podaniem kolejnej dawki leku, wartość „trough”) – mierzona w 7 dniu w przypadku profilaktyki cotygodniowej (dawka 40 IU/kg) oraz w 14 dniu w profilaktyce prowadzonej co 2 tygodnie (75 IU/kg) – wyniosła odpowiednio dla tych dwóch grup profilaktyki 20 IU/dl (IQR: 17-26 IU/dl, zakres 2,5-36,2 IU/dl) oraz 12,4 IU/dl (IQR: 10-14 IU/dl, zakres 3,1-25,4 IU/dl). W próbie *PROLONG-9FPa* podano, że w czasie rutynowej profilaktyki zużycie leku wyniosło średnio 55 IU/kg, co stanowiło 63% dawki zużywanej podczas wcześniejszego leczenia FIX. Z kolei w próbie *Oldenburg 2019* podano, że w grupie chorych w wieku  $\geq 12$  lat średnia tygodniowa dawka rIX-FP wyniosła 42,4 IU/kg względem 84,3 IU/kg dla nonakogu alfa (n = 37) i 43,0 IU/kg względem 81,2 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX (n = 53). W badaniu *PROLONG-9FPb* dla 33 dorosłych i młodzieży, którzy otrzymywali rIX-FP jako profilaktykę co 7 dni średnia aktywność w stanie równowagi wyniosła 20,9% przy średniej dawce 41,3 IU/kg. Uwzględniając wszystkie dawki średnia aktywność w stanie równowagi wyniosła 22,26% i 12,48% odpowiednio dla podania rIX-FP co 7 i 14 dni. Dla wszystkich dawek, jak i odstępów między podaniami, odnotowano, że 96,2% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie  $> 5\%$ .

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Santagostino 2017* przedstawiono informacje o **przestrzeganiu przepisane go schematu leczenia (*treatment adherence*)**, wśród pacjentów biorących udział w próbie *PROLONG-9FPb*. Ogółem, pacjenci przestrzegali przepisane go leczenia w 94,9% przypadków. Średni odsetek pacjentów przestrzegających zalecanego schematu leczenia wyniósł 94,7% podczas profilaktyki 7-dniowej, 90,7% podczas profilaktyki 10-dniowej oraz 97,2% w przypadku profilaktyki 14-dniowej. Ogółem, 85,7% pacjentów przestrzegało ustalonego dawkowania (odchylenia od przepisanej dawki  $10\% \geq 80\%$  przypadków).

## Bezpieczeństwo

Preparat rIX-FP był dobrze tolerowany przez pacjentów – większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Ponadto, w żadnej z prób nie stwierdzono reakcji nadwrażliwości, ani przypadku wytworzenia przeciwciał hamujących aktywność FIX, czy też zdarzeń zatorowo-zakrzepowych.

W badaniu *PROLONG-9FPa* 14 (82,4%) chorych zgłosiło 46 zdarzeń niepożądanych i zdarzenia te miały łagodne do umiarkowanego nasilenie. Podobnie, w próbie *PROLONG-9FP0*, spośród 25 chorych poddanych ekspozycji na rIX-FP, 13 (52%) zgłaszało zdarzenia niepożądane po podaniu rIX-FP. Wszystkie te zdarzenia miały łagodny charakter, z wyjątkiem jednego przypadku bólu brzucha uznanego za umiarkowane zdarzenie niepożądane, niezwiązane ze stosowanym leczeniem. W badaniu *PROLONG-9FPb* odnotowano 347 zdarzeń niepożądanych u 54 (85,7%) chorych, z których większość miała łagodny do umiarkowanego charakter (283 zdarzenia łagodne, 59 umiarkowanych, 5 poważnych).

Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane odnotowano u 2 (3,2%) pacjentów badania *PROLONG-9FPb*, podczas gdy w próbach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FP0* nie stwierdzano takich zdarzeń. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano tylko w próbie *PROLONG-9FPb* – dotyczyło 2 (3,2%) ocenianych chorych.

Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu *PROLONG-9FPa* nie zostały uznane za związane z leczeniem, natomiast w próbie *PROLONG-9FP0* odnotowano cztery zdarzenia niepożądane zgłaszane u 3 (12,0%) chorych, które zostały uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem – wszystkie ustąpiły tego samego dnia, bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Z kolei w próbie *PROLONG-9FPb* jedenaście zdarzeń u 5 (7,9%) chorych uznano za związane z leczeniem.

## Faza wydłużona próby *PROLONG-9FPb* (badanie *PROLONG-9FPc*, publikacja Mancuso 2020)

Faza wydłużona badania *PROLONG-9FP* potwierdziła skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania rIX-FP w populacji mieszanej dzieci oraz dorosłych, zarówno w schemacie co 7 dni, jak i co 10 lub 14 dni. Mediana spontanicznych krwawień wyniosła 0 dla podania co 7 i co 21 dni, natomiast 0,28 i 0,37 dla podania co 10 i 14 dni. Podczas fazy wydłużonej próby *PROLONG-9FPb* odnotowano 379 epizodów krwawień u 38 (64,4%) chorych, a 328 z nich (87%) wymagały leczenia (164 spontanicznie, 108 pourazowych oraz 56 określonych jako niesklasyfikowane). Ponad połowa epizodów krwawień (223/386 [57,8%]) była krwawieniami do stawu skokowego, kolanowego lub łokciowego. Ogółem, 90,1% i 95,6%

z tych zdarzeń została opanowana za pomocą 1 lub 2 wlewów rIX-FP. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, zdefiniowane jako osiągnięcie hemostazy po 1 lub 2 wlewach, wyniosło 98,0%.

Łącznie u 51 pacjentów (86,4% analizowanej populacji) zgłoszono 330 zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*). Większość (97%) z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęściej zgłaszano: ból stawów (25 zdarzeń u 19 [32,2%] pacjentów), ból głowy (12 zdarzeń u 6 [10,2%] pacjentów), zapalenie śluzówki nosa i gardła (10 zdarzeń u 7 [11,9%] pacjentów) oraz zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit (6 zdarzeń u 6 [10,2%] pacjentów). Ciężkie TEAEs odnotowano u 10 pacjentów (16,9%). W trakcie fazy wydłużonej nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, a także przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego.

#### **Dodatkowe badanie oceniające długo działające preparaty (Idelvion i Alprolix) w populacji mieszanej**

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również jednoośrodkowe, retrospektywne badania – *Rampotas 2020*. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowych preparatów o wydłużonym działaniu (EHL-FIX, ang. *extended half-life factor IX*), podawanych z mniejszą częstością i niższych dawkach, wobec standardowego leczenia (SHL-FIX, ang. *standard half-life factor IX*). W wynikach badania przedstawiono dane odnośnie krwawień osobno dla Idelvionu oraz Alprolixu, ale porównanie tych dwóch schematów nie było celem badania (nie oceniano istotności statystycznej różnic między tymi preparatami). Badanie objęło łącznie 20 chorych: 7 (35,0%) przechodziło ze standardowego leczenia na preparat Idelvion, natomiast 13 (65,0%) na preparat Alprolix. Chorzy otrzymali oba te preparaty w dawkowaniu odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną w UK: leki podawano we wlewie dożylnym co 7 dni; mediana dawki albutrepenonakogu alfa (Idelvion) wynosiła 20,2 IU/kg (IQR 15,38; 23,0), natomiast mediana dawki eftrenonakogu alfa 31,5 IU/kg (IQR 28,16; 38,15). Dawki te miały więc charakter niestandardowy, gdyż były niemal dwukrotnie mniejsze niż dawki obu tych preparatów stosowane w ramach analizowanych badań klinicznych – co więcej, w przeliczeniu na miesięczną dawkę pacjenci otrzymywali więc około 80 IU/kg, natomiast pacjenci otrzymujący Alprolix około 128 IU/kg, co jest bardzo małą dawką wobec zalecanych w proponowanym programie lekowym dawek 120-480 IU/kg na miesiąc dla rFIX.

Mediana rocznej częstości występowania krwawienia była mniejsza w grupie pacjentów otrzymujących Idelvion w porównaniu do leczenia Alprolixem, 2 (IQR 1; 6) vs 4 (IQR 1; 5). Dodatkowo, minimalne

stężenie czynnika IX u pacjentów przyjmujących Idelvion było wyższe w porównaniu do wyników u pacjentów leczonych Alprolixem, mediana 0,075 (IQR: 0,047; 0,08) IU/ml vs 0,04 (IQR: 0,03; 0,05) IU/ml.

Ogółem, nie stwierdzono istotnych różnic ( $p = 0,95$  dla ABR,  $p = 0,57$  dla AsBR,  $p = 0,32$  dla pourazowych ABR oraz  $p = 0,77$  dla minimalnego [„trough”] stężenia, oraz  $p = 0,96$  dla oceny jakości życia [EQ-5D-5L]) pomiędzy wcześniej stosowanymi produktami FIX (SHL-FIX), a produktami o wydłużonym działaniu, podawanymi w mniejszej dawce (EHL-FIX), co sugeruje podobną efektywność nowych preparatów, przy możliwości zmniejszenia stosowanej dawki i częstości podawania. W badaniu częstotliwość podawania leku po przejściu na EHL-FIX uległa zmniejszeniu o 52% w stosunku do schematów SHL-FIX, co oznaczało, że przeciętnie rocznie pacjent otrzymywał 52 iniekcje, zamiast 121.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, autorzy *Rampotas 2020* opisali 4 przypadki (3 na preparacie Idelvion, 1 na preparacie Alprolix) wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do zakończenia leczenia ocenianymi lekami, i powrotu pacjentów do poprzednio stosowanej terapii. Autorzy zaznaczyli, że u żadnego z pacjentów przyjmujących Idelvion oraz Alprolix nie wytworzyły się inhibitory czynnika IX.

## 13 Dyskusja

Hemofilia typu B jest wrodzonym zaburzeniem krzepliwości krwi związanym z upośledzeniem aktywności IX czynnika krzepnięcia krwi (FIX) w osoczu. Objawy obejmują najczęściej występowanie wylewów oraz krwawień, w tym do stawów lub mięśni, które mogą skutkować artropatią lub niedowładem mięśni. Choroba jest sprzężona z płcią (gen kodujący czynnik IX krzepnięcia krwi znajduje się na chromosomie X), więc przeważnie objawia się u płci męskiej. Leczenie jest objawowe – chory może otrzymać preparat zastępczy FIX doraźnie w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia lub preparat może być podawany regularnie w celu zapobiegania wystąpieniu epizodów krwawień (podanie profilaktyczne) – dodatkowo, w przypadku konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego niosącego ryzyko wystąpienia krwawień, preparat zastępczy FIX może być podany okołozabiegowo lub celem zatrzymania krwawienia w przypadku jego wystąpienia. Ogółem, preparaty FIX obecnie dostępne na rynku można podzielić na dwie grupy – osoczopochodne FIX (pdFIX), wytwarzane z oczyszczonego ludzkiego osocza, oraz rekombinowane (rFIX), wytwarzane przy użyciu metod inżynierii genetycznej (*APD Idelvion 2020*).

Preparaty osoczopochodne charakteryzują się dobrymi parametrami farmakokinetycznymi (wysoka skuteczność odzyskiwania aktywności FIX po podaniu preparatu, wynosząca około 1 [IU/dl]/[IU/kg]), niosą ze sobą jednak ryzyko – głównie infekcji wirusowych lub przeniesienia chorób prionowych. Rekombinowane preparaty są pod tym względem bezpieczniejsze, gdyż proces wytwarzania leku w kontrolowanych warunkach znacznie eliminuje ryzyko zakażeń, nie są też uzależnione od dostępności ludzkiego osocza – ich profil farmakokinetyczny jest jednak nieco gorszy niż preparatów pdFIX (np. odzyskiwanie aktywności FIX po podaniu preparatu wynosi 0,8 [IU/dl]/[IU/kg]), co przekłada się na konieczność częstszych podań lub stosowania większych dawek (*APD Idelvion 2020*).

Opisywany w ramach niniejszej analizy preparat Idelvion stanowi kolejny krok w ewolucji preparatów FIX. Jest to rekombinowany czynnik IX krzepnięcia krwi, połączony z białkiem albuminą (albutrepenonakog alfa, rIX-FP). Dzięki temu połączeniu profil farmakokinetyczny preparatu uległ znacznej poprawie, zbliżając się (lub nawet przekraczając) do tego obserwowanego w przypadku preparatów pdFIX. Idelvion łączy więc w sobie zalety obu wcześniejszych grup preparatów – bezpieczeństwo stosowania rFIX oraz korzystny profil farmakokinetyczny pdFIX.

Celem niniejszej analizy była ocena profilu farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Idelvion w profilaktyce krwawień u chłopców ( $\leq 18$  roku życia) z ciężką postacią hemofilii typu B, przeprowadzona w związku z wnioskiem o umieszczenie preparatu w nowym, proponowanym programie leczenia hemofilii (*PPL Idelvion 2020*). Jako komparator dla preparatu Idelvion wybrano

obecnie refundowane rFIX w obecnym programie lekowym – preparat BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix (APD Idelvion 2020).

W celu identyfikacji badań klinicznych, które pozwoliłyby na ocenę farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu Idelvion we wnioskowanej populacji, a także porównania z preparatem BeneFIX, Rixubis i Alprolix, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w dużych bazach danych medycznych (Embase, Pubmed oraz Cochrane), wykorzystując strategię wyszukiwania pozwalającą na identyfikację prób klinicznych bez względu na metodykę, w zakładanej populacji, oceniających Idelvion, BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne (prospektywną próbę bez randomizacji oraz grupy kontrolnej) oceniające Idelvion tylko w populacji dzieci – badanie *PROLONG-9FP*, opisane w publikacji *Kenet 2016*. Ponadto odnaleziono także badanie *Oldenburg 2019*, w której przedstawiono szczątkowe informacje na temat skuteczności rIX-FP w podgrupie dzieci, jak i próbę *PROLONG-9FPc*, w której przedstawiono wyniki dotyczące fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*.

Nie zidentyfikowano żadnej próby klinicznej porównującej bezpośrednio Idelvion z preparatem BeneFIX lub Rixubis. Zidentyfikowano co prawda jedną próbę retrospektywną (*Rampotas 2020*), w której zamieszczono wyniki zarówno dla rIX-F, jak i rFIXFc, jednak jej celem nie było porównania tych leków, a zestawienie ich razem jako preparatów o wydłużonym działaniu w porównaniu do standardowego leczenia – dlatego została opisana w niniejszym raporcie osobno. Ponieważ oba odnalezione badania dla rIX-FP przedstawiające wyniki w zakładanej populacji były próbami bez grupy kontrolnej (także badanie opisujące fazę wydłużoną próby *PROLONG-9FP*), nie było możliwości wykonania porównania pośredniego tak z rFIX, jak i rFIXFc. Dlatego postanowiono zestawzić i porównać ze sobą opisowo wyniki oceny rIX-FP z badania *Kenet 2016* z wynikami wszystkich odnalezionych badań o zbliżonej metodyce i ocenianej populacji, które przedstawiały ocenę farmakokinetyki, skuteczności i/lub bezpieczeństwa preparatów BeneFIX, Rixubis i Alprolix w populacji dzieci w wieku < 12 lat. Ponadto, celem poszerzenia oceny Idelvionu, uwzględniono również próby kliniczne oceniające ten lek w szerszej populacji, obejmującej zarówno dzieci, jak i osoby dorosłe.

Wyniki badania *PROLONG-9FP* potwierdziły korzystny profil farmakokinetyczny preparatu Idelvion, który charakteryzował się wysokim odzyskiem aktywności FIX po podaniu, długim czasem półtrwania w organizmie, wolnym klirensem oraz niską objętością dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej. Porównanie z profilem farmakokinetycznym odnotowanym podczas wcześniejszej terapii FIX (pdFIX lub rFIX) wskazywało na kilku, kilkunastokrotną przewagę Idelvionu nad uprzednio stosowanymi FIX w zakresie

tych parametrów, pomimo, że w porównywanej grupie niemal 22% chorych otrzymywało pdFIX, którego korzystny profil farmakokinetyczny mógł zawyżać wyniki dotyczące wcześniejszego leczenia. W praktyce oznaczało to, że rekomendowany obecnie najniższy poziom aktywności FIX – 1 IU/dl – niezbędny do utrzymania prawidłowej krzepliwości krwi, był uzyskiwany przy mniejszej częstotliwości podania (co siedem dni) i niższej dawce (średnio 47,2 IU/kg) niż wcześniejszych preparatów FIX w średniej tygodniowej dawce 107,1 IU/kg. Podobne zależności obserwowano, gdy wyniki badania *PROLONG-9FP* zestawiono opisowo z wynikami badań oceniających BeneFIX w zbliżonych populacjach chorych, co potwierdzało korzystny profil farmakokinetyki rIX-FP nad rFIX. Nieco mniejsze różnice odnotowano w zestawieniu z rFIXFc, ale wciąż rIX-FP charakteryzował się korzystniejszym profilem wskazującym na to, że Idelvion przy podaniu mniejszej dawki może uzyskać wysoką aktywność FIX, charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i wolniejszym klirensiem, a co za tym idzie dłużej utrzymuje się w organizmie, a także, że lek ten dłużej utrzymuje się także w osoczu i ma mniejszą dystrybucję do tkanek, co zwiększa jego efektywność w zapobieganiu krwawieniom.

Cotygodniowa profilaktyka preparatem Idelvion skutecznie zapobiegała krwawieniom, niemal całkowicie zapobiegając krwawieniom spontanicznym (mediana liczby krwawień 0,00) oraz znacznie ograniczając krwawienia ogółem (mediana 1,44). Większość krwawień zaobserwowanych w czasie profilaktyki (69%) miała charakter pourazowy, co jest charakterystyczną cechą dla populacji młodszych pacjentów, którzy są na ogół bardziej ruchliwi i aktywni sportowo, niż populacja dorosłych. Dodatkowo w badaniu *PROLONG-9FP* pokazano, że liczba obserwowanych krwawień uległa zmniejszeniu w stosunku do liczby krwawień obserwowanych w okresie 12 miesięcy przed badaniem, gdy chorzy otrzymywali inne preparaty FIX, co może sugerować korzystny efekt Idelvionu. Jest to jednak tylko obserwacja i dalsze badania, porównujące bezpośrednio rIX-FP oraz rIX (jak i z rFIXFc), są konieczne by potwierdzić taki efekt, szczególnie że zestawienie opisowe wyników Idelvionu z wynikami badań dla leku BeneFIX lub Rixubis w zakresie liczby krwawień obserwowanych podczas profilaktyki dało bardzo zbliżone rezultaty – a w przypadku oceny mediany średniorocznej liczby krwawień wartości dla rIX-FP w odniesieniu do rIX oraz rFIXFc były nawet nieco wyższe. Dodać trzeba, że w fazie wydłużonej próby *PROLONG-9FP* u dzieci możliwe było wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami (od 7 do 10 i 14 dni). Obserwacje wskazują, że w każdym z tych schematów rIX-FP w dalszym ciągu skutecznie chroni pacjentów przed epizodami krwawień, co sugeruje, że możliwa jest u dzieci korzyść kliniczna ze stosowania tego leku, przy jednoczesnym ograniczeniu liczby pojedynczych wkłuć i zmniejszeniu zużycia. Także dane z badania *Rampotas 2020*, w którym wykorzystano niemal dwukrotnie mniejsze dawki rIX-FP i rFIXFc niż w ramach innych

analizowanych badań klinicznych, wskazują na podobną efektywność nowych preparatów, przy możliwości zmniejszenia stosowanej dawki i częstości podawania w porównaniu do standardowej terapii.

Epizody krwawienia pojawiające się w ramach rutynowej profilaktyki były również leczone preparatem rIX-FP, który okazał się bardzo skuteczny w zatrzymywaniu krwawień. Ogółem, ponad 97% i 96% (faza podstawowa i wydłużona) wszystkich krwawień udało się zatrzymać po podaniu maksymalnie 2 dawek leku, przy czym jak podano w fazie podstawowej próby w znacznym odsetku przypadków (87%) wystarczyło jedno podanie, a subiektywna ocena odpowiedzi na leczenie wskazywała na bardzo dobrą odpowiedź w większości (75%) przypadków.

Profil bezpieczeństwa Idelvionu był bardzo dobry – obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie zostały uznane za związane z leczeniem, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (6 zdarzeń u 4 pacjentów) obserwowane w czasie terapii były związane z przypadkowymi urazami i nie były związane z terapią rIX-FP. Z kolei w próbach oceniających rFIX zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały, u około 8-17% pacjentów. Ponadto, w badaniu dla Idelvionu nie odnotowano przeciwciał hamujących aktywność FIX (podobnie było w przypadku produktu Rixubis i Alprolix), podczas gdy w badaniach oceniających preparat BeneFIX takie przeciwciała wytworzyło 3-4% ocenianych chorych (zestawienie opisowe). Faza wydłużona badania *PROLONG-9FP* potwierdziła dobry profil bezpieczeństwa stosowania rIX-FP (także przy możliwym w niej wydłużeniu odstępu między kolejnymi dawkami leku) – u podobnego odsetka chorych stwierdzono jakiegokolwiek TEAEs, u większego wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Podobne były najczęściej obserwowane TEAEs. Podobnie jak w fazie podstawowej nie odnotowano reakcji anafilaktycznych ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ani też nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX. Także jakość życia pacjentów uległa poprawie, zwłaszcza w zakresie oceny „zdrowia fizycznego”, a także satysfakcja opiekunów chorych z prowadzonej terapii (przede wszystkim w zakresie analizy obciążenia chorobą, jak i ogólnej satysfakcji z leczenia).

W ramach poszerzenia oceny Idelvionu, zdecydowano się również przedstawić wyniki badań prowadzonych w szerszej populacji chorych, obejmującej starsze (> 12 roku życia) dzieci oraz osoby dorosłe. Ogółem, uzyskane w ramach tych badań wyniki potwierdzały obserwacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Idelvionu, a także odnośnie do parametrów farmakokinetycznych. W ramach badania *PROLONG-9FPb* oceniano również możliwość dalszego wydłużania odstępu między podaniem kolejnej dawki leku, do 10-14 dni i wykazano, że takie zmniejszenie częstości podawania w dalszym ciągu skutecznie chroni pacjentów przed epizodami krwawień – tak w fazie podstawowej tej próby, jak i w fazie



wydłużonej. W niektórych przypadkach, już w fazie wydłużonej, u pacjentów dobrze kontrolowanych podczas schematu podawania Idelvionu co 14 dni, możliwe było jego wydłużenie nawet do 21 dni, co nie skutkowało utratą skuteczności, jak i dodatkowymi zdarzeniami niepożądanymi.

Opracowania wtórne włączone do niniejszego raportu potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Wykazano w nich wydłużenie okresu półtrwania oraz redukcję średniorocznej częstości krwawień podczas terapii rIX-FP. Leczenie było dobrze tolerowane, a w badaniach nie stwierdzono powstawania inhibitorów zmniejszających skuteczność prowadzonej terapii. W porównaniu do produktami BeneFIX, Rixubis i Alprolix, Idelvion charakteryzował się istotnie mniejszą wartością ABR.

## 14 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- odnaleziono tylko trzy badania oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo produktu leczniczego Idelvion u dzieci (< 12 roku życia): *PROLONG-9FP* (która obejmowała tylko taką populację) i *Oldenburg 2019* (w której odnaleziono szczątkowe wyniki dla podgrupy dzieci w wieku < 12 lat), a także próbę *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Kenet 2020* przedstawiono opis długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rIX-FP dla dzieci w wieku poniżej 12 lat z tej próby (faza wydłużona badania *PROLONG-9FP*); pozostałe włączone badania prowadzone były w populacji mieszanej dzieci i dorosłych; należy jednak zwrócić przy tym uwagę, że hemofilia B należy do chorób rzadkich, a Idelvion ma status leku sierociego, więc należy spodziewać się ograniczonej dostępności badań, które mogą oceniać mniej liczne populacje niż badania wykonywane dla częściej występujących schorzeń;
- w głównym badaniu oceniającym Idelvion u dzieci (*PROLONG-9FP*, faza podstawowa) rIX-FP podawano tylko co tydzień, natomiast w badaniu *Oldenburg 2019* w podgrupie dzieci podanie co 7 dni stosowano u większości pacjentów (67%), ale pozostali otrzymywali lek także co 3,5, 9-11, 12-13 i 14 dni; ponadto część (14,3%) opisywanych pacjentów w wieku < 12 lat z próby *Oldenburg 2019* otrzymywała rIX-FP jako podanie doraźne, ale w badaniu przedstawiono osobne wyniki dla chorych leczonych w ramach profilaktyki; wskazać również trzeba, że autorzy retrospektywnego badania *Oldenburg 2019* podkreślili, że wyniki w populacji dzieci w wieku < 12 lat trzeba traktować z ostrożnością z uwagi na małą liczebność tej podgrupy; celem poszerzonej oceny w raporcie przedstawiono także rezultaty dla podania co 10 i 14 dni u dzieci w wieku < 12 lat, które dopuszczono w fazie wydłużonej dla tych chorych w próbie *PROLONG-9FPc*, jak i podania co 10,14 a nawet 21 dni, które dopuszczono w badaniu *PROLONG-9FPb* oraz w fazie wydłużonej dla populacji mieszanej z próby *PROLONG-9FPc*, przy czym trzeba wskazać, że w badaniu *Oldenburg 2019* w populacji chorych  $\geq 12$  lat pacjenci mogli otrzymywać rIX-FP w różnych odstępach, także innych niż co 7, 10, 14 i 21 dni;
- badania włączone do poszerzonej oceny Idelvionu obejmowały mieszaną populację (dzieci oraz dorosłych), udział dzieci w tych próbach był niewielki (4% do 18%), jednak wyniki dla dorosłych mogą być reprezentatywne także dla starszych dzieci (dlatego te populacje są łączone w ramach jednego badania);
- w badaniach dla Idelvionu włączano szerszą populację pacjentów, w większości z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią (aktywność czynnika krzepnięcia IX równa lub poniżej 2% poziomu normalnego), niemniej ograniczenie to dotyczy także dostępnych dowodów

klinicznych dla obecnie refundowanych komparatorów; w retrospektywnej próbie *Oldenburg 2019* nie zdefiniowano kryteriów ciężkości choroby, więc uwzględniała ona także pacjentów z łagodną hemofilią B, ale odsetek pacjentów z ciężką hemofilią wynosił ponad 60% w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat i ponad 65% w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat (dodatkowo autorzy podali, że wśród 42 pacjentów, którzy byli leczeni profilaktyką przed i w trakcie badania 76% chorych miało ciężką hemofilię B, 19% umiarkowaną, a 5% łagodną);

- badania dla Idelvionu przeprowadzono przeważnie wśród chorych uprzednio leczonych (w większości rFIX), niemniej ograniczenie to dotyczy także dostępnych danych klinicznych dla obecnie refundowanych komparatorów, przede wszystkim dla preparatu Rixubis; natomiast w retrospektywnej próbie *Oldenburg 2019* uwzględniano zarówno pacjentów leczonych wcześniej, jak i nieleczonych, a odsetek tych ostatnich wynosił około 29% w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat i 3% w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat;
- odnaleziono tylko jedno badanie (*Rampotas 2020*), gdzie w ramach jednego badania oceniano zarówno Idelvion, jak i jeden z ocenianych komparatorów – Alprolix, ale porównanie tych dwóch produktów nie było celem badania – w próbie oceniono oba te produkty łącznie (osobno zestawiono jedynie ABR oraz stężenie czynnika IX) jako produkty o przedłużonym działaniu, i zestawiono je ze wcześniej stosowanymi produktami o standardowym czasie działania; ponadto, w badaniu chorzy otrzymywali niższą niż zalecana dawkę Idelvionu oraz Alprolixu (około połowę mniejszą niż w innych badaniach klinicznych, co wynikało ze standardowej praktyki klinicznej w UK – mediany około 20 IU/kg dla Idelvionu oraz około 32 IU/kg dla Alprolixu);
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt rIX-FP z założonymi komparatorami (produktem rFIX – BeneFIX, Rixubis oraz rFIXFc – Alprolix); nie odnaleziono również publikacji, które umożliwiłyby porównanie pośrednie produktów wybranych jako komparatory; pomimo to udało się odnaleźć próby oceniające rFIX (BeneFIX, Rixubis) lub rFIXFc (Alprolix) na tyle zbliżonej do populacji ocenianej w próbie dla produktu Idelvion, że możliwe było zestawienie tych wyników i porównanie opisowe;
- wśród odnalezionych badań oceniających produkt BeneFIX, prezentowane punkty końcowe mogły zostać wykorzystane tylko w ograniczonym zakresie – co prawda ocenę farmakokinetyczną przeprowadzono w każdym z 5 analizowanych badań, ale wyniki dla skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji dzieci zostały przedstawione jedynie w dwóch z nich, *Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005*;
- odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne oceniające preparat Rixubis, co ogranicza dostępność wyników dla tego preparatu; dla preparatu Alprolix odnaleziono 3 badania, ale 2 z nich

prezentowały tę samą populację chorych, uczestniczących w badaniu głównym, a następnie fazie wydłużonej (próby *Kids B-LONG* oraz *B-YOND*), natomiast w trzecim badaniu, *Wang 2018*, docelowa populacja chorych (dzieci otrzymujące rFIX) stanowiła jedynie część ocenianych chorych i wyniki dla tej podgrupy zostały przedstawione w sposób szacunkowy.

## 15 Wnioski końcowe

Albutrepenonakog alfa (Idelvion) jest rekombinowanym IX czynnikiem krzepnięcia, który, dzięki połączeniu z rekombinowaną albuminą, charakteryzuje się wydłużeniem okresu półtrwania i wolniejszym klirenssem, dzięki czemu dłużej utrzymuje się w organizmie. Co więcej, lek ten dłużej niż inne preparaty rFIX oraz rFIXFc utrzymuje się w osoczu i ma mniejszą od nich dystrybucję do tkanek, co może zwiększać jego efektywność w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z ciężką hemofilią B. Przekłada się to też na mniejsze zużycie leku oraz możliwość rzadszego stosowania, co zwiększa wygodę pacjenta i ułatwiając regularne stosowanie się pacjenta do zalecanego schematu dawkowania i może wpływać na ogólną skuteczność profilaktyki.

Cotygodniowa profilaktyka rIX-FP u dzieci w wieku < 12 lat skutecznie zapobiegała krwawieniom, niemal całkowicie redukując krwawienia spontaniczne oraz znacznie ograniczając krwawienia ogółem. Lek charakteryzował też bardzo dobry profil bezpieczeństwa oraz korzystny wpływ na jakość życia chorych, a także satysfakcję z prowadzonego leczenia wśród opiekunów pacjentów. Co więcej fazy wydłużone badań klinicznych z udziałem produktu Idelvion (tak w populacji dzieci, jak i mieszanej) dowodzą, że możliwe jest dalsze wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami (u dzieci i dorosłych do co 10 i 14 dni, a u niektórych dorosłych również do co 21 dni), bez utraty skuteczności i pojawienia się dodatkowych zdarzeń niepożądanych.

## 16 Załączniki

### 16.1 rFIX (nonakog alfa, BeneFIX) w populacji dzieci

#### 16.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pięć badań oceniających skuteczność, farmakokinetykę oraz bezpieczeństwo stosowania rekombinowanego IX czynnika krzepnięcia krwi, nonakog alfa (rFIX, BeneFIX) w populacjach: dzieci lub zarówno dzieci i dorosłych (z wynikami w podgrupie dzieci), leczonych lub nieleczonych uprzednio produktami FIX – opisanych w publikacjach *Monahan 2010*, *Shapiro 2005*, *Hua 2017*, *Poon 2002*, *Roth 2001*. Badania *Monahan 2010* i *Shapiro 2005* zostały przeprowadzone na populacji wyłącznie dzieci i uwzględniały ocenę farmakokinetyczną, skuteczność i bezpieczeństwo leku rFIX. Pozostałe badania zostały przeprowadzone na populacjach mieszanych, w których jednak przedstawiono osobno ocenę farmakokinetyczną i/lub charakterystykę wyjściową dla chorych poniżej 18 roku życia – *Hua 2017* (charakterystyka wyjściowa oraz ocena farmakokinetyczna), *Poon 2002* (charakterystyka wyjściowa oraz ocena parametru IR) i *Roth 2001* (ocena parametrów IR i  $t_{1/2}$ ). W czterech z pięciu badaniach uwzględniono chorych z ciężką lub umiarkowaną hemofilią typu B (aktywność FIX  $\leq 5\%$ ), natomiast w badaniu *Poon 2002* przedstawiono wyniki parametru IR w grupie obejmujących chorych z ciężką (aktywność FIX  $\leq 1\%$ ), umiarkowaną (aktywność FIX  $> 1\% \leq 5\%$ ) jak i łagodną (aktywność FIX  $> 5\%$ ). W badaniu *Shapiro 2005* wszyscy chorzy nie byli uprzednio leczeni produktami FIX, pozostałe badania obejmują pacjentów uprzednio leczonych (*Hua 2017* i *Roth 2001*) lub zarówno leczonych jak i nieleczonych produktami FIX (*Monahan 2010* i *Poon 2002*).

W badaniu *Monahan 2010* i *Shapiro 2005* przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku rFIX w grupach, w których stosowany był jako podanie profilaktyczne, na żądanie (doraźne) oraz okołozabiegowe, przy czym grupy te nachodziły na siebie (tzn. pacjenci z grupy profilaktyki otrzymywali również podania doraźne lub okołozabiegowe). W raporcie opisano tylko grupy profilaktyki, przy czym obejmowały one chorych otrzymujących profilaktykę pierwotną jak i wtórną, a także okresową, stosowaną w okresach możliwego występowania krwawień, np. zwiększonej aktywności fizycznej.

Wszystkie badania były wielośrodkowe i prospektywne (z wyjątkiem badania *Poon 2002* przeprowadzonego na podstawie danych uzyskanych z prób klinicznych przeprowadzonych uprzednio w kanadyjskich klinikach leczenia hemofilii) przeprowadzone bez randomizacji i zaślepienia. Podsumowanie metodyki tych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64 Charakterystyka metodyki badań oceniających BeneFIX (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Monahan 2010</i>	Prospektywne, pretest/posttest,	IVA	7/8	do 12 <sup>a</sup>	25	analizy farmakokinetyki, skuteczności, bezpieczeństwa	wieloośrodkowe	Wyeth Research
<i>Shapiro 2005</i>	prospektywne, pretest/posttest	IVA	7/8	do 64 <sup>b</sup>	67	analizy farmakokinetyki, skuteczności, bezpieczeństwa	41	Wyeth Research
<i>Hua 2017</i>	Prospektywne, posttest ( <i>single-dose study</i> )	IVB	6/8	po podaniu pojedynczej dawki <sup>c</sup>	4 <sup>^</sup>	Analizy farmakokinetyki i bezpieczeństwa	wieloośrodkowe	bd.
<i>Poon 2002</i>	Postmarketin-gowe ( <i>surveillance</i> )	IVC	5/8	bd.	41 <sup>^</sup>	Analizy farmakokinetyki i bezpieczeństwa	24 <sup>d</sup>	bd.
<i>Roth 2001</i>	Prospektywne, pretest/posttest	IVA	8/8	maksymalnie 24	19 <sup>^</sup>	Analizy bezpieczeństwa, farmakokinetyki i skuteczności	20	bd.

a Chorzy byli obserwowani przez 6 miesięcy, jeśli w tym czasie uzyskali całkowitą ekspozycję na lek co najmniej 30 dni. Ci, którzy nie uzyskali 30 dni ekspozycji na lek byli obserwowani dalej, maksymalnie do 12 miesięcy. Średni czas trwania profilaktyki: 6,6 miesięcy (zakres: 1,9-11,4);

b Średni czas trwania obserwacji wynosił 13,4 miesięcy (SD: 8,2) u 24 chorych i 17,6 miesięcy (SD: 7,4) u 8 chorych;

c Po podaniu dawki pobierano krew do analizy po upływie 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 h;

d Z 16 ośrodków pochodzą pacjenci, dla których wykonywano ocenę parametru IR uwzględnianego w tym raporcie, natomiast pacjenci z 24 ośrodków byli obserwowani pod kątem wytworzenia przeciwciał neutralizujących FIX;

<sup>^</sup> Liczba chorych spełniających kryteria tego raportu. Ogółem chorych w badaniu *Hua 2017* było 12, w *Poon 2002* do oceny IR wzięto 126 chorych, a do oceny bezpieczeństwa 244 chorych, w badaniu *Roth 2001* ogółem leczono 56 chorych.

Okresy obserwacji, z wyjątkiem tego w badaniu *Hua 2017*, gdzie oceniano parametry farmakokinetyczne tylko na podstawie jednej dawki, wynosiły od 6 do 60 miesięcy. Sponsorami badań *Monahan 2010* i *Shapiro 2005* był Wyeth Research, w publikacjach dla pozostałych badań natomiast brak informacji o sponsorach.

W tabeli poniżej podsumowano przepływ wszystkich chorych w analizowanych badaniach. Przypisy do tabeli przedstawiają dane dla chorych branych pod uwagę w raporcie, jeśli wartość w tabeli odnosi się łącznie do chorych spełniających i niespełniających jego kryteria.

Tabela 65. Przepływ chorych w badaniach oceniających BeneFIX (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Badanie	<i>Monahan 2010</i>	<i>Shapiro 2005</i>	<i>Hua 2017</i>	<i>Poon 2002</i>	<i>Roth 2001</i>
Włączeni do badania, N	25	67	12	244	56
Przyjęli ≥ 1 dawkę rFIX, n	25	63	12	244	56

Badanie	Monahan 2010	Shapiro 2005	Hua 2017	Poon 2002	Roth 2001
Włączeni do oceny farmakokinetycznej, n	20	59	12 <sup>c</sup>	200 <sup>d</sup>	56 <sup>e</sup>
Włączeni do oceny skuteczności	22 <sup>a</sup>	58 <sup>b</sup>	0*	0*	55
Włączeni do oceny bezpieczeństwa	25	63	12	244	56
Ukończyli badanie	23	40	12	bd.	50
Liczba chorych utraconych z badania, n (%)/przyczyny, n (%)	łącznie 2 (8%)/niewykonanie przesiewowych badań laboratoryjnych w określonym w protokole okresie, 1 (4%); wycofanie zgody na badanie z powodów osobistych, 1 (4%)	łącznie 23 (36,51%)/wycofanie zgody, 12 (19,04%); decyzja badacza lub inwestora, 4 (6,35%); naruszenie protokołu badania, 4 (6,35%); wytworzenie inhibitorów FIX, 2 (3,17%); utrata z obserwacji	łącznie 0 (0%)*	bd.	łącznie 1 (1,79%)/wycofanie zgody na udział z badania przez chorego

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> w tym 18 chorych wyłącznie na profilaktyce rutynowej, 4 chorych leczonych początkowo doraźnie, a następnie na rutynowej profilaktyce;

<sup>b</sup> w tym 32 chorych na rutynowej profilaktyce;

<sup>c</sup> w tym 4 chorych w wieku < 18 lat;

<sup>d</sup> w tym 19 chorych w wieku < 18 lat, którzy przyjmowali rFIX;

<sup>e</sup> w tym 41 chorych w wieku <15 lat.

Najczęstszym powodem przerwania uczestnictwa w badaniu było wycofanie zgody na leczenie, w następnej kolejności w wyniku decyzji badacza/sponsora lub z powodu naruszenia protokołu badania.

## 16.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 16.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wspólnym kryterium włączenia chorych w uwzględnionych w raporcie badaniach była jednostka chorobowa – umiarkowana do ciężkiej hemofilia typu B. W poniższej tabeli wypunktowano kryteria włączenia i wykluczenia w czterech z pięciu rozpatrywanych badaniach. W retrospektywnym badaniu *Poon 2002* nie przedstawiono kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych, podano natomiast informację, że część pacjentów przed rozpoczęciem leczenia preparatem rFIX, była uprzednio leczona pdFIX, natomiast u pozostałej części stosowanie rFIX było pierwszym leczeniem.



Tabela 66. Kryteria selekcji w badaniach oceniających BeneFIX (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Kryterium	Monahan 2010	Shapiro 2005	Hua 2017	Roth 2001
Jednostka chorobowa	ciężka hemofilia typu B; ( $\leq 1\%$ )	ciężka ( $< 1$ IU/dL) lub umiarkowanie ciężka (1-3 IU/dL) hemofilia typu B	ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia typu B; ( $\leq 2$ IU/dL)	ciężka ( $< 1$ IU/dL) lub umiarkowanie ciężka (1-5 IU/dL) hemofilia typu B;
Wiek	$< 6$ lat	$< 15$ lat	$\geq 6$ lat	bd.
Płeć	bd.	chłopcy	chłopcy	bd.
Wcześniejsze leczenie	bd.	nie	tak, nie przedstawiono wymagań odnośnie wcześniejszego leczenia	tak, leczenie pdFIX
Prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,25$ GGN)	Tak, brak informacji o stężeniu	tak	bd.	tak
PT [norma]	$\leq 1,25$	bd.	bd.	bd.
Liczba płytek krwi [ $\mu\text{L}^{-1}$ ]	$\geq 10^5$	w normie	bd.	$\geq 14 \times 10^4$
Prawidłowa czynność wątroby	tak	tak <sup>a</sup>	bd.	bd.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX obecnie lub w wywiadzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ekspozycja na krew lub produkty z krwi w przeszłości</li> <li>▪ iFIX</li> <li>▪ inne zaburzenia krzepnięcia krwi<sup>b</sup></li> <li>▪ zakażenie HIV-1, HIV-2, HAV, HBV, HCV</li> <li>▪ trudna kondycja medyczna lub społeczna</li> <li>▪ stosowanie badanego leku w ciągu 30 dni przed rozpoczęcie badania</li> <li>▪</li> </ul>	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX obecnie lub w wywiadzie, wstrząsy anafilaktyczne w wyniku ekspozycji na leki FIX</li> <li>▪ HIV seropozytywni z liczbą komórek CD4 <math>&lt; 400 \mu\text{L}^{-1}</math></li> <li>▪ 5-krotny nadmiar aminotransferazy alaninowej</li> <li>▪ łączna zawartość bilirubiny <math>&gt; 2 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}</math></li> </ul>

<sup>a</sup> z wyjątkiem hiperbilirubinemii noworodkowej;

<sup>b</sup> z wyjątkiem niedoboru witaminy K u noworodków.

Wcześniejsze leczenie produktami FIX stanowiło kryterium selekcji w 3 badaniach – w *Hua 2017* i *Roth 2001* włączani byli wyłącznie chorzy wcześniej leczeni, natomiast w *Shapiro 2005* wyłącznie uprzednio nieleczeni. Kryteria wykluczenia zostały przedstawione w trzech badaniach i dotyczyły przede wszystkim obecności iFIX w czasie skryningu lub w wywiadzie oraz w badaniu *Roth 2001* reakcji anafilaksji.

### 16.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W czterech badaniach – *Monahan 2010*, *Hua 2017*, *Poon 2002*, *Roth 2001* – uwzględniono pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie FIX, natomiast wszyscy chorzy z badania *Shapiro 2005* nie byli uprzednio leczeni. W badaniu *Monahan 2010* 24/25 (96%) chorych przyjmowało produkty FIX: liczba dni ekspozycji na lek u sześciu chorych wynosiła < 20 oraz u osiemnastu > 20. W badaniu *Hua 2017* czterech chorych było uprzednio leczonych, natomiast w badaniu *Roth 2001* dziewiętnastu. Podsumowując 47 ze 152 chorych spełniających kryteria raportu było wcześniej leczonych.

Szczegółowe informacje o wyjściowej charakterystyce populacji włączonej do badania znajdują się w tabeli poniżej. Opis charakterystyki wyjściowej chorych z badania *Roth 2001* został uogólniony do całej grupy wiekowej (4 lata-56 lat), w tym tylko 19 z 56 (33,93%) chorych było dziećmi (< 15 lat).

W badaniu *Poon 2002* badana populacja to chorzy zarówno leczeni jak i nieleczeni uprzednio pdFIX.

Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach oceniających BeneFIX (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Charakterystyka	<i>Monahan 2010</i> N = 25	<i>Shapiro 2005</i> N = 63	<i>Hua 2017</i> N = 4	<i>Poon 2002</i> N = 41	<i>Roth 2001</i> N = 56
<b>Stopień ciężkości choroby</b>					
Ciężka, n (%)	25 (100%)*	40 (64,5%)	bd.	19 (46,34%)	46 (82,1%)
Umiarkowana, n (%)	0 (0,0%)*	22 (35,5%)	bd.	10 (24,39%)	10 (17,9%)*
Łagodna, n (%)	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	bd.	12 (29,27%)	0 (0,0%)*
<b>Płeć</b>					
Chłopcy, n (%)	bd.	62 (98,4%)	4 (100%*)	41 (100%*)	56 (100%)
<b>Wiek [lata]</b>					
Mediana (zakres); średnia (SD)	2,0 ( 0,6-4,0)*; bd.	0,75 (0-14); bd.	bd. (7-10); 8,8 (1,3)	bd.; bd.	23 (4-56); bd.
<b>Rasa</b>					
n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Biała: 18 (72%)</li> <li>▪ Inna niż biała: 7 (28%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Biała: 54 (85,7%)</li> <li>▪ Latynoska: 5 (7,9%)</li> <li>▪ Czarna: 2 (3,2%)</li> <li>▪ Azjatycka: 1 (1,6%)</li> <li>▪ Czarna/azjatycka: 1 (1,6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azjatycka: 4 (100%*)</li> </ul>	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Biała: 51 (91,1%)</li> <li>▪ Latynoska: 1 (1,8%)</li> <li>▪ Afroamerykańska: 2 (3,5%)</li> <li>▪ Azjatycka: 1 (1,8%)</li> <li>▪ Azjatycka-biała: 1 (1,8%)</li> </ul>

Charakterystyka	Monahan 2010 N = 25	Shapiro 2005 N = 63	Hua 2017 N = 4	Poon 2002 N = 41	Roth 2001 N = 56
<b>Waga</b>					
Średnia (SD) [kg]; mediana (zakres)	bd.; bd.	11,6 (8,9) <sup>b</sup> ; bd.	33,8 (6,2); bd.	bd.; bd.	bd.; bd.
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>					
Średnia (SD); mediana (zakres)	bd.; bd.	bd.; bd.	16,6 (1,8); bd. (14,9-18,9)	bd.; bd.	bd.; bd.
<b>Wcześniejsze leczenie</b>					
Nieleczeni lekami FIX, n (%)	1 (4%)	63 <sup>b1</sup> (100%)	bd.	bd.	0 (0,0%)*
<b>Dodatkowe informacje</b>					
Obecność hemofilii typu B w wywiadzie rodzinnym, n (%)	bd.	37 (58,7%)	bd.	bd.	bd.
Obecność iFIX w wy- wiadzie rodzinnym, n (%)	bd.	1 (1,6%)	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> dzieci w wieku <2 lata: 7 (28) oraz od 2 do 6 lat: 18 (72);

<sup>b</sup> dla 62 pacjentów;

<sup>b1</sup> w związku z tym, iż kryterium włączenia chorych do badania był brak wcześniejszego leczenia, oraz że nie zaznaczono inaczej w tekście założono, że cała włączona grupa nie była wcześniej leczona;

<sup>c</sup> chorzy w wieku < 18 lat;

<sup>d</sup> chorzy w wieku ≤ 15 lat.

W badaniu *Monahan 2010* dziewięciu pacjentów (36%) miało założony dostęp centralny. Podano w nim także informację, że u 8 pacjentów (32%) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania wystąpił ≥ 1 krwotok do stawu. W rodzinach 37 chorych z badania *Shapiro 2005* (58,7%) występowała hemofilia typu B, w tym w rodzinie jednego chorego stwierdzono wcześniej obecność przeciwciał hamujących aktywność FIX, co może mieć wpływ na ocenę bezpieczeństwa, jednak wpływ ten można określić zaniedbywalnym ze względu, iż w całej grupie wystąpiły one w rodzinie tylko jednego chorego. Z informacji dostępnych w publikacjach wynika, że we wszystkich badaniach wzięli udział chłopcy, a w badaniu *Shapiro 2005* wzięła udział również 1 dziewczynka. W badaniu *Monahan 2010* brak informacji odnośnie płci chorych. Mediany wieku w badaniach *Monahan 2010* i *Shapiro 2005* wynosiły odpowiednio 2,0 i 0,75 lat, w badaniu *Hua 2017* średnia wynosiła 8,8 lat a z badania *Poon 2002* wzięto chorych do 15 roku życia. W badaniach, w których podano informację o stopniu ciężkości choroby, największy odsetek chorych stanowili pacjenci z ciężką hemofilią typu B – w badaniu *Shapiro 2005* czterdziestu (64,5%) chorych, a w badaniu *Poon 2002* dziewiętnaście (46,34%).

### 16.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Populacja docelowa w raporcie, to chorzy leczeni profilaktycznie lekiem rFIX, jednak w opisie procedur uwzględniono również te związane jedynie z leczeniem doraźnym lub okołozabiegowym. Lek rFIX był oceniany głównie pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa w czasie profilaktyki rutynowej oraz jeśli w czasie leczenia rutynowego wystąpiły krwotoki – oceniano leczenie interwencyjne, lub zabiegi – oceniano leczenie okołozabiegowe. U pacjentów, dla których badano parametry farmakokinetyczne leku rFIX (głównie w celu oceny parametru IR), podawano dożylnie rFIX w dawce 75 IU/kg (*Monahan 2010*) lub 50 IU/kg (*Shapiro 2005, Hua 2017, Poon 2002, Roth 2001*) na początku i na końcu badania, czyli między 6 a 12 miesiącem od rozpoczęcia (*Monahan 2010*), na początku badania i następnie co 6 miesięcy po 4-dniowym okresie wypłukania (*Shapiro 2005*), raz w czasie badania (*Hua 2017*), raz w okresie przejścia z leczenia pdFIX na leczenie rFIX po 7-dniowym okresie wypłukania i po zmianie leczenia – 2 lub 3 razy (*Poon 2002*) oraz raz na początku badania po 7-dniowym okresie wypłukania produktów FIX (*Roth 2001*).

Tabela 68. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach oceniających BeneFIX (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Procedura	<i>Monahan 2010</i>	<i>Shapiro 2005</i>	<i>Hua 2017</i>	<i>Poon 2002</i>	<i>Roth 2001</i>
Związana z farmakokinetyką	Pobranie krwi przed i 0,25-0,5 h po infuzji rFIX w dawce 75 IU/kg (parametr IR) oraz 4 i 24 h po infuzji (inne parametry)	Pobranie krwi przed i do 0,5 h po infuzji rFIX w dawce 50 <sup>b</sup> IU/kg oraz 4 i 24 h po infuzji	Pobranie krwi na 2 h przed i 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72, 96 h po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg; infuzja trwała ≤ 10 min.	Pobranie krwi 5-30 min. po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg <sup>d</sup>	Pobranie krwi przed i 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72h po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg
Związana z leczeniem profilaktycznym	1 infuzja dożylna w tygodniu w dawce 42-105 IU/kg (9 os.), 1-2 infuzji w tygodniu w dawce 100 IU/kg (1 os.), 2 infuzje dożylne w tygodniu w dawce 33-87 (12 os.)	Infuzja ciągła lub dawkowanie <i>bolus dosing</i> <sup>b1</sup>	ND	bd.	Średnio 2 lub 3 infuzje w tygodniu w dawce: mediana: 35,10 (zakres: 9,7-170,6); średnia: 38,00 (SD: 17,06)
Związana z leczeniem okołozabiegowym	bd.	Infuzja ciągła lub dawkowanie <i>bolus dosing</i> <sup>b1</sup>	ND	bd.	Dawka: mediana: 60,40 (zakres: 6,5-224,6); średnia: 46,56 (SD: 23,48)
Związana z leczeniem doraźnym	bd.	Infuzja dożylna w dawce ustalonej przez badacza	ND	bd.	Dawka: mediana: 42,80 (zakres: 13,8-169,0);

Procedura	Monahan 2010	Shapiro 2005	Hua 2017	Poon 2002	Roth 2001
					średnia: 66,25 (SD: 29,47)

<sup>b</sup> jeśli pacjent aktualnie nie krwawił;

<sup>b1</sup> dawki zgodne ze standardowymi wytycznymi, ustalone na podstawie masy ciała pacjenta i aktywności FIX oraz w zależności od stopnia ciężkości choroby i zabiegu. W leczeniu profilaktycznym:  $\geq 2$  infuzje w tygodniu w średniej dawce 72,5 IU/kg (37,1) u 24 chorych, 1 infuzja w tygodniu w średniej dawce 75,9 IU/kg (17,9) u pozostałych 8 chorych;

<sup>d</sup> w czasie pobierania próbek pacjenci nie mieli krwotoku, stwierdzono u nich brak iFIX oraz nie byli ekspozowani na żaden antyfibrynolityczny lek na 7 dni przed infuzją;

<sup>e</sup> dawka i częstotliwość ustalana przez badaczy zgodnie z protokołem dozowania; schemat dozowania był uzależniony od masy ciała, zawartości leku w ampułce (z ang. *dose potency*), natury krwotoku i zabiegu – zgodnie z standardowymi wytycznymi;

<sup>e1</sup> dane odnoszą się do chorych z przedziału wiekowego 4-56.

W badaniu *Monahan 2010* w czasie rutynowego leczenia profilaktycznego (średnia 6,6 miesiący, zakres: 1,9-11,4 miesiący) nie wystąpiły zmiany w schemacie dawkowania.

### 16.1.4 Ocena farmakokinetyki

Ocena parametrów farmakokinetycznych została wykonana we wszystkich 5 badaniach zgodnie z metodą przedstawioną w rozdziale *Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji*. W poniższej tabeli zestawiono wyniki dotyczące oceny farmakokinetycznej z uwzględnieniem liczebności grupy i wieku chorych.

Tabela 69. Ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniach oceniających BeneFIX (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Parametr	Monahan 2010 n = 20 wiek < 6 lat	Shapiro 2005 n = 59 wiek < 14 lat	Hua 2017 <sup>a</sup> n = 4 wiek < 12 lat	Poon 2002 n = 41 wiek $\leq 15$ lat	Roth 2001 n = 19 wiek < 15 lat
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	0,58 (0,09) <sup>a</sup>	0,68 (0,27) <sup>b</sup>	0,78 (26) <sup>c</sup>	0,64 <sup>d</sup> (0,11)	0,66 (0,22)
AUC <sup>^</sup> [IU×h/dl]	574 (107)	bd.	784 (16) <sup>c</sup>	bd.	bd.
t <sub>1/2</sub> [h]	10,9 (2,3)	bd.	27,9 (4,5)	bd.	20,0 (4,0)
CL [ml/h/kg]	13,6 (3,4)	bd.	6,38 (16) <sup>c</sup>	bd.	bd.
V <sub>ss</sub> [dl/kg]	bd.	bd.	2,28 (20) <sup>c*</sup>	bd.	bd.
MRT [h]	bd.	bd.	35,8 (14) <sup>c</sup>	bd.	bd.
C <sub>max</sub> [IU/dL], średnia (SD)	13,6 (3,4)	bd.	6,38 (16) <sup>c</sup>	bd.	bd.

O ile nie zaznaczono inaczej, wartości w tabeli to średnia arytmetyczna (SD);

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> powierzchnia pod krzywą zależności aktywności od czasu, w przedziale czasowym od 0 do nieskończoności;

<sup>a</sup> wynik w tabeli odnosi się do pomiarów wykonanych na początku badania;

<sup>b</sup> na podstawie 202 próbek 58 pacjentów;

<sup>c</sup> średnia geometryczna (% CV);

<sup>d</sup> (95% CI dla średniej: 0,60-0,67), wynik odnosi się do całej grupy dzieci w wieku  $\leq 15$  lat, w tym do 12/41 (29,27%) dzieci z łagodną hemofilią typu B.

W badaniu *Monahan 2010* średnia wartość IR na początku i na końcu badania (0,58 [0,09] i 0,61 [0,10]) była zbliżona. Podobny wniosek (stałość parametru IR w czasie) wyciągnięto w badaniu *Shapiro 2005*, w

którym parametr IR był oceniany więcej niż 1 raz u 57 chorych. W badaniu tym dokonano również porównania średniej wartości IR w dwóch grupach wiekowych (pojedyncze dziecko mogło należeć jednocześnie do dwóch grup ze względu na czas trwania badania): pierwsza grupa dzieci w wieku 1 miesiąc do mniej niż 2 lata ( $n = 33$ , średnia IR = 0,66, SD = 0,63) oraz druga grupa dzieci w wieku 2 lata do mniej niż 12 lat ( $n = 48$ , średnia IR = 0,68, SD = 0,21), na podstawie którego stwierdzono, iż wiek nie ma znaczącego wpływu na parametr IR.

W badaniu *Poon 2002* dokonano porównania oceny parametru IR w grupie przyjmującej rFIX oraz pdFIX. W grupie dzieci w wieku 15 lat lub mniej, przyjmującej rFIX, średnia wartość jak i mediana IR była niższa niż w analogicznej wiekowo grupie przyjmującej pdFIX. Wartości te wynosiły dla rFIX: średnia 0,64 (SD: 0,11), mediana: 0,64 (zakres: 0,37-0,99) oraz dla pdFIX: średnia 0,91 (SD: 0,16), mediana: 0,91 (zakres: 0,37-1,26).

## 16.1.5 Skuteczność kliniczna

### 16.1.5.1 Epizody krwawień

Epizody krwawień – spontanicznych (ang. *spontaneous*) lub do stawów (ang. *haemarthroses*) – opisane w dwóch badaniach: *Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005* zostały przedstawione w poniższych tabelach. Dwudziestu dwóch pacjentów z badania *Monahan 2010*, którym przepisano rutynową profilaktykę (1 lub od 1 do 2 lub 2 infuzje w tygodniu), było uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej pod względem występowania krwawień. Średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wyniósł 0,58, a krwawień do stawów: 1,0. Łącznie dla krwawień spontanicznych i do stawów: ABR = 3,7.

Tabela 70. Ocena średniorocznej częstości krwawień spontanicznych w badaniu *Monahan 2010*; Benefix (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

Oceniany parametr	rFIX, N = 22 ( <i>Monahan 2010</i> )
AsBR, częstość (95% CI)	0,58 (bd.)
ABR, krwotok do stawu, częstość (95% CI)	1,0 (bd.)
ABR ogółem, częstość (95% CI)	3,7 (bd.)

W badaniu *Shapiro 2005* spośród 32 pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę rutynową 5 (16%) nie doświadczyło żadnego krwawienia w czasie jej trwania. U pozostałych 27 chorych wystąpiło łącznie 246 krwawień, 15 z 246 krwawień o nieznannej etiologii. Etiologia pozostałych 231 krwawień prezentuje się następująco: 175 z 231 (76%) były związane z urazami, 56 z 231 (24%) to spontaniczne krwawienia, z czego pięćdziesiąt (89%) nastąpiło po upływie 48 h po ostatniej infuzji leku, a reszta przed upływem tego

czasu. W badaniu *Monahan 2010* wystąpiło łącznie 44 epizody krwawienia u 15 chorych, głównie w wyniku urazów – 37 z 44 (84%). Większość z nich wystąpiło po > 48 godzinach uprzedniego podania rFIX – 27 z 44 (61%).

Tabela 71. Charakterystyka epizodów krwawień w badaniach *Monahan 2010* i *Shapiro 2005*; BeneFIX (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

Oceniany parametr	<i>Monahan 2010</i> N = 22	<i>Shapiro 2005</i> <sup>b</sup> N = 32
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	15 (68%)	27 (84%)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	44	246
Spontaniczne	7 (15,9%*)	56 (22,7%*)
Pourazowe	37 (84,1%*)	175 (71,1%*)
Pooperacyjne	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*
Nieznany	0 (0,0%)*	15 (6,1%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>b</sup> procent pacjentów doświadczających danych rodzaj krwawień odnosi się do całkowitej liczby krwawień (231) o znanej etiologii.

W badaniu *Monahan 2010* większość epizodów krwawień występujących w czasie leczenia profilaktycznego (89%; 39 z 44) były zatrzymywane za pomocą 1 lub 2 infuzji. Podobną skuteczność odnotowano zarówno w przypadku zatrzymywania krwawień do stawów (83%; 10 z 12) oraz krwawień do innych miejsc (90,6%; 29 z 32).

W badaniu *Shapiro 2005* przedstawiono informacje na temat liczby infuzji niezbędnych do zatrzymania każdego epizodu krwotoku dla 54 chorych łącznie (leczonych doraźnie). Nie przedstawiono jednak oddzielnych danych dla epizodów krwawień obserwowanych podczas rutynowej profilaktyki. Wśród wszystkich odnotowanych krwawień przeważająca większość była zatrzymywana za pomocą jednej infuzji (748 z 997 epizodów, 75%).

### 16.1.5.2 Odpowiedź hemostatyczna

W próbie *Monahan 2010* przedstawiono wyniki odpowiedzi hemostatycznej, dla której definicje odpowiadały definicjom w badaniu dla Idelvionu (rozdział 1.7.5.3.). U 15 chorych (68%) odnotowano 44 epizody krwawienia wymagające leczenia. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Ocena odpowiedzi hemostatycznej w badaniu *Monahan 2010*; BeneFIX (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

Oceniany parametr	rFIX, N = 22 ( <i>Monahan 2010</i> )
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	15 (68%)

Oceniany parametr	rFIX, N = 22 (Monahan 2010)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	44
Odpowiedź bardzo dobra lub dobra	39 (89%)
Odpowiedź umiarkowana	5 (11%)
Brak odpowiedzi	0 (0%)

W badaniu *Monahan 2010* większość epizodów krwawienia wykazywała bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź (89%), natomiast odpowiedź umiarkowaną stwierdzono jedynie w przypadku 5 epizodów (11%). W badaniu nie stwierdzono epizodów z brakiem odpowiedzi.

### 16.1.5.3 Podanie okołozabiegowe

W badaniu *Shapiro 2005* przedstawiono dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa nonakogu alfa w stosowaniu okołozabiegowym. Autorzy przedstawili wyniki dla 23 chorych, którzy otrzymali rFIX zapobiegawczo przeciw krwawieniom w trakcie lub po zabiegu. Łącznie raportowano podanie okołozabiegowe przy 30 zabiegach, w tym: 12 przypadkach zakładania cewnika żylnego permanentnego, 7 zabiegach obrzezania, 1 zabiegu stomatologicznym oraz 10 zabiegach zakwalifikowanych jako „pozostałe”. U czterech pacjentów, którzy byli poddawani 5 zabiegom, rFIX podawano w postaci ciągłego wlewu, natomiast w przypadku pozostałych 19 pacjentów, były to pojedyncze dawki bolusowe.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie ekspozycji na leczenie okołozabiegowe (z wyłączeniem ciągłych wlewów).

Tabela 73. Podsumowanie ekspozycji na lek (*summary of exposure*) w zastosowaniu okołozabiegowym, rFIX, badanie *Shapiro 2005*.

Parametr	Podanie okołozabiegowe	
Liczba pacjentów, n	23	
Dawka całkowita zastosowana u chorego ( <i>total rFIX administered</i> ), [IU/pacjenta]	Łącznie ( <i>cumulative</i> )	206941
	Mediana (zakres)	6130 (2000-31580)
Dawka/wstrzyknięcie [IU/kg]	Mediana (zakres)	70,00 (29,30-260,00)
	Średnia (SD)	89,87 (51,95)
Liczba wstrzyknięć	Łącznie ( <i>cumulative</i> )	207
	Mediana (zakres)	6,00 (1-40)
	Średnia (SD)	9,00 (8,55)
	Łącznie ( <i>cumulative</i> )	117



Parametr	Podanie okołożabiegowe	
Czas trwania ekspozycji na lek ( <i>duration of exposure</i> ), d	Mediana (zakres)	4,00 (1-20)
	Średnia (SD)	5,09 (3,96)

Ogółem, w 26 z 30 (87%) zabiegów, raportowano minimalną utratę krwi ( $\leq 5$  ml). W przypadku 29 z 30 (96,7%) zabiegów odpowiedź hemostatyczna została oceniona jako „doskonała” lub „dobra” (w pozostałym jednym przypadku nie została ona oceniona). U pacjentów, u których zastosowano podanie okołożabiegowe leku, nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, mogących zostać jednoznacznie powiązanych ze stosowaniem rFIX.

Z kolei w próbie *Monahan 2010* przedstawiono ocenę skuteczności leku rFIX u dwóch pacjentów, u których przeprowadzono zabiegi: obrzezanie oraz wprowadzenie cewnika dożylnego (*port-a-catheter insertion*). Pacjenci otrzymali łącznie (*cumulative*) dawkę 21522 IU nonakogu alfa w 24 wlewach (mediana dawki 97,1; zakres 59,3-130,5 IU/kg) na każdą z przeprowadzonych procedur.

W obu przypadkach, chorzy otrzymywali rFIX przez 6 dni po zabiegu. Raportowaną utratę krwi oceniono na minimalną ( $\leq 20$  ml) i nie było konieczne wykonanie transfuzji. W skali 5-punktowej oceny przydatności leczenia w skali oceny leczenia typowego dla hemofilii typu B („bardzo przydatne”, „przydatne”, „nieznacznie przydatne”, „bezużyteczne” oraz „niekorzystne”), zastosowanie w obu wymienionych przypadkach oceniono jako „bardzo przydatne” lub „przydatne” (*very useful* i *useful*).

#### 16.1.5.4 Zużycie leku

Poniższa tabela przedstawia informacje o średnim tygodniowym zużyciu leku na jednego pacjenta. W badaniu *Monahan 2010* wzięto pod uwagę 22 pacjentów, u których stosowano profilaktykę rutynową – średnia dawka dla pojedynczej infuzji wyniosła 64,6 IU/kg. W czasie profilaktyki rutynowej zastosowano następujące schematy leczenia: 1 infuzja tygodniowo u 9 chorych w średniej dawce 64,6 IU/kg; od 1 do 2 infuzji tygodniowo (do obliczenia średniej tygodniowej dawki na pacjenta przyjęto 1,5 infuzję tygodniowo) w dawce 100 IU/kg u 1 chorego oraz dwie infuzje tygodniowo w średniej dawce 64,6 IU/kg u 12 chorych. W badaniu *Shapiro 2005* dwudziestu czterech pacjentów przyjmowało rutynowo dwie lub więcej infuzje (do obliczeń średniego tygodniowego zużycia przyjęliśmy konserwatywnie wartość 2) w tygodniu w średniej dawce 72,5 IU/kg, a pozostałych 8 pacjentów jedną infuzję tygodniowo w średniej dawce 75,9 IU/kg.

Tabela 74. Zużycie leku w badaniach *Monahan 2010* oraz *Shapiro 2005*; BeneFIX (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

Badanie	Średnia tygodniowa dawka na jednego pacjenta [IU/kg] (średnia ważona)
<i>Monahan 2010</i>	101,3*
<i>Shapiro 2005</i>	127,7*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 16.1.6 Bezpieczeństwo

W badaniu *Monahan 2010* odnotowano AEs uznane za związane z leczeniem rFIX u dwóch z 25 chorych (8%). U jednego z badanych wystąpiła łagodna wysypka, natomiast u drugiego dziecka, nieleczonego wcześniej pdFIX, wystąpiła reakcja alergiczna, potwierdzona później jako związana z wytworzeniem iFIX niskiego miana. W badaniu *Shapiro 2005* przedstawione wyniki bezpieczeństwa odnoszą się do wszystkich leczonych grup – doraźnie, profilaktycznie (rutynowo i w razie wystąpienia krwawień/zdarzeń zwiększających ryzyko występowania krwawień) i okołooperacyjnie. Ponadto, przedstawione w tym badaniu zdarzenia niepożądane były opisane jako związane z leczeniem lub o nieznanym związku z leczeniem, nie wiadomo więc, czy w próbie odnotowano dodatkowo inne zdarzenia niepożądane, uznane za niezwiązane z leczeniem. W związku z tymi ograniczeniami, poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w tych badaniach nie zestawiono z wynikami próby dla rIX-FP, zebrano jedynie najważniejsze zdarzenia – AE ogółem (w przypadku opisywanych prób, uznane za związane z leczeniem lub o nieznanym związku z leczeniem), ciężkie AE, przerwanie leczenia z powodu AEs oraz ryzyko wytworzenia przeciwciał hamujących aktywność FIX. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Zdarzenia niepożądane związane z rFIX w badaniach *Monahan 2010* i *Shapiro 2005*; BeneFIX (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

AEs	rFIX ( <i>Monahan 2010</i> ) N = 25	rFIX ( <i>Shapiro 2005</i> ) N = 63
AE związane z leczeniem	2 (8%)	11 (17%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane	bd.	3 (5%) <sup>^</sup>
Przerwanie leczenia z powodu AEs	bd.	2 (3,2%)
Wytworzenie przeciwciał hamujących aktywność FIX	1 (4%)	2 (3,2%)

<sup>^</sup> zdarzenia uznane za związane z leczeniem.

W badaniach *Monahan 2010* nie odnotowano ciężkich AEs, natomiast zdarzenia takie (uznane za związane z leczeniem) stwierdzono u 3 (5%) chorych uczestniczących w badaniu *Shapiro 2005*. Przeciwciała hamujące aktywność rFIX wystąpiły u jednego chorego (4%) w badaniu *Monahan 2010* i u 2 chorych

(3%) w badaniu *Shapiro 2005*. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano w badaniu *Shapiro 2005*, dotyczyło 2 (3,2%) badanych osób.

## 16.2 rFIX (nonakog gamma, Rixubis) w populacji dzieci

### 16.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie oceniające skuteczność, farmakokinetykę oraz bezpieczeństwo stosowania rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia krwi (rFIX, Rixubis) w populacji wyłącznie dzieci (leczonych uprzednio preparatami FIX) – próbę *Urański 2015*. Badanie było wieloośrodkową, prospektywną próbą bez randomizacji i zaślepienia, w której u pacjentów zastosowano profilaktykę krwawień, w schemacie dwóch infuzji tygodniowo w dawce 50 (zakres: 40-80) IU/kg. Planowany okres leczenia wyniósł 6 miesięcy lub minimum 50 dni ekspozycji na lek rFIX.

Podsumowanie metodyki tego badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76 Charakterystyka metodyki badania *Urański 2015*; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).

Typ badania	Klasyfikacja AOTMIIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Prospektywne, pretest/post-test	IVB	7/8	Mediana: 7,52 (zakres: 7,23-8,28)	23	analizy farmakokinetyki, skuteczności, bezpieczeństwa	Wieloośrodkowe, 6 krajów z Europy i Azji	bd.

Oprócz schematu profilaktycznego stosowano również doraźne podanie leku Rixubis w razie wystąpienia krwotoku. Dawka była ustalana w ten sposób, by uzyskać odpowiednią zawartość FIX we krwi. Zaplanowano rozmiar grupy w liczbie 24 chorych (50% chorych w wieku <6 lat i 50% w wieku 6 do < 12 lat), tak by możliwe było wykonanie oceny produktu Rixubis u 20 chorych, na podstawie wytycznych Komisji ds. produktów medycznych dla ludzi (*CHMP 2009*) dla badań klinicznych produktów FIX. Ostatecznie, do badania włączono 23 chorych.

Ocenę parametrów farmakokinetycznych wykonano po podaniu dawki  $75 \pm 5$  IU/kg na początku badania, przy czym ocenę parametru IR wykonano również w 5, 13 i 26 tygodniu badania. Pomiar zawartości czynnika FIX w celu obliczenia parametru IR wykonany był po 30 minutach po infuzji leku, i był obliczany z zależności: zawartość czynnika IX [IU/dL] na 30 min. po infuzji podzielona przez dawkę leku [IU/kg].

Skuteczność leczenia profilaktycznego oceniana była na podstawie średniorocznej częstości krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*), obliczonej według wzoru: (liczba epizodów/liczba dni obserwacji) pomnożone przez 365,25, oraz na podstawie liczby infuzji niezbędnych do zatrzymania każdego epizodu

krwawienia. Brano również pod uwagę subiektywną ocenę chorych, ich opiekunów i badaczy w kontekście skuteczności prowadzonej profilaktyki.

Bezpieczeństwo oceniane było na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), epizodów zakrzepowych, inhibitorów FIX oraz przeciwciał zarówno przeciwko FIX, rFurynie oraz białku CHO.

W tabeli poniżej podsumowano przeptyw wszystkich chorych w analizowanym badaniu.

Tabela 77. Przeptyw chorych w badaniu *Urański 2015*; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).

Przeptyw chorych w badaniu
Zarejestrowano i poddano leczeniu 23 pacjentów, wszyscy ukończyli badanie i zostali włączeni do oceny farmakokinetycznej <sup>a</sup> , skuteczności i bezpieczeństwa leku Rixubis.
<sup>a</sup> do oceny parametru IR na początku badania włączono 22 pacjentów.

Skuteczność, farmakokinetykę oraz bezpieczeństwo preparatu rFIX oceniono u wszystkich (23 os.) chorych zarejestrowanych do badania, z wyjątkiem początkowej oceny IR, którą wykonano u 22 badanych osób.

## 16.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 16.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *Urański 2015* włączano dzieci chorujące na ciężką (aktywność FIX < 1%) lub umiarkowanie ciężką (aktywność FIX 1-2%) hemofilię typu B w wieku mniej niż 12 lat, leczonych uprzednio produktami FIX – wymagano ekspozycji przynajmniej 150 dni w przypadku chorych w wieku 6-11 lat, oraz przynajmniej 50 dni ekspozycji u młodszych pacjentów (dzieci poniżej 6 r. ż.). Pacjenci uwzględniani w badaniu musieli się wykazać prawidłową czynnością układu odpornościowego (liczba komórek CD4  $\geq$  200/mm<sup>3</sup>).

Z badania wykluczono chorych, u których stwierdzono obecność przeciwciał hamujących aktywność FIX, a także pacjentów ze znaną alergią na produkty FIX. Ponadto, wykluczano chorych z objawami fibrynolizy oraz z rozsianą wewnątrznaczyniową koagulacją.

Szczegóły dotyczące kryteriów włączenia oraz wykluczenia w badaniu *Urański 2015* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Przeptyw chorych w badaniu *Urański 2015*; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ciężka (aktywność FIX &lt; 1%) lub umiarkowanie ciężka (aktywność FIX 1-2%) hemofilia B;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Obecność iFIX w wywiadzie;</li> </ul>

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek &lt; 12 lat;</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie produktami FIX:</li> <li>▪ ≥150 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku 6-11 lat</li> <li>▪ ≥50 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku &lt; 6 lat</li> <li>▪ Immunokompetentni (liczba CD4 komórek ≥ 200/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reakcje alergiczne następujące po ekspozycji na produkty FIX;</li> <li>▪ Choroby zakrzepowo-zatorowe;</li> <li>▪ Rozsiana wewnątrznaczyniowa koagulacja</li> <li>▪ Fibrynoliza</li> </ul>

### 16.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania *Urański 2015*. W badaniu uwzględniono 23 chłopców głównie rasy białej (z wyjątkiem jednego Hindusa) w wieku poniżej 12 lat, z podobną liczbą chorych w niższej grupie wiekowej (poniżej 6 r. ż.), co w grupie starszych dzieci (6-11 lat): 11 vs 12. Ogółem, średnia wieku chorych uwzględnionych w badaniu wynosiła 6,94 (SD: 3,394) lat. Spośród 18 pacjentów, dla których dostępne były wyniki analizy mutacji genu FIX, u większości (11 chorych) stwierdzono hemizygotyczną mutację zmiany sensu (z ang. *hemizygous missense mutation*); mutację nonsensowną (z ang. *nonsense mutation*) odnotowano u 2 chorych, natomiast u kolejnych dwóch stwierdzono duże delecje. U pojedynczych chorych stwierdzano mutację w miejscu składowania genu (z ang. *splice-site mutation*), mutację przesuującą ramkę odczytu (z ang. *frameshift mutation*) oraz mutację w promotorze (z ang. *promotor mutation*). Przeważająca część pacjentów (69,6%) przed rejestracją do badania była poddana wyłącznie profilaktycznemu schematowi leczenia. Pacjenci chorujący na artropatię (4/23) oraz ci z krwawieniem do przynajmniej jednego stawu (z ang. *target joint*) w czasie skryningu (5/23) obecni byli w starszej grupie chorych 6 do < 12 lat.

Tabela 79. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniu *Urański 2015*, Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).

Parametr	Pacjenci w wieku < 6 lat N = 11	Pacjenci w wieku 6 do <12 lat N = 12	Ogółem N = 23
<b>Wiek [lata]</b>			
Średnia (SD), mediana (zakres)	3,83 (1,541), 3,35 (1,8-6,0)	9,80 (1,510), 10,39 (7,1-11,8)	6,94 (3,394), 7,10 (1,8-11,8)
<b>Rasa, n (%)</b>			
Biała	10 (90,91%*)	12 (100%*)	22 (95,65%*)
Hindusi	1 (9,9%*)	0 (0%*)	1 (4,35%*)
<b>Wcześniejszy schemat leczenia, n (%)</b>			
Podanie doraźne ( <i>on-demand</i> )	1 (9,1%*)	0 (0,00%*)	1 (4,35%*)
Profilaktyka	8 (72,73%*)	8 (66,67%*)	16 (69,57%*)
Oba	2 (18,18%*)	4 (33,33%*)	6 (26,09%*)

Parametr	Pacjenci w wieku < 6 lat N = 11	Pacjenci w wieku 6 do <12 lat N = 12	Ogółem N = 23
<b>Liczba dni ekspozycji na preparat Rixubis</b>			
Średnia (SD), mediana (zakres)	54,0 (3,10), 53,0 (51-62)	53,3 (8,10), 51,5 (35-70)	53,6 (6,11), 53,0 (35-70)
<b>&gt; 50 dni ekspozycji na preparat Rixubis</b>			
n, %	11 (100%)	11 (91,7%)	22 (95,7%)
<b>Czas badania [miesiące]</b>			
Średnia (SD), mediana (zakres)	7,92 (0,587), 7,75 (7,2-8,9)	7,50 (1,397), 7,36 (4,3-10,6)	7,70 (1,085), 7,52 (4,3-10,6)
<b>Stopień ciężkości hemofilii typu B, n (%)</b>			
Ciężka (aktywność FIX < 1%)	9 (81,82%*)	8 (66,67%*)	17 (73,91%*)
Umiarkowana (aktywność FIX 1-2%)	2 (18,18%*)	4 (33,33%*)	6 (26,1%*)
<b>Zawartość antygenu FIX (%)</b>			
<1%, n (%)	6 (54,55%*)	2 (16,67%*)	8 (34,78%*)
≥1%, n (%)	5 (45,45%*)	10 (83,33%*)	15 (65,21%*)
<b>Artropatia w czasie skryningu</b>			
n (%)	0 (0,00%*)	4 (33,33%*)	4 (17,39%*)
<b>Pacjenci z krwawieniem do określonego stawu (tzw. „target joint”), n (%)</b>			
0 stawów	11 (100%*)	7 (58,33%*)	18 (78,26%*)
1-2 stawów	0 (0,00%*)	2 (16,67%*)	2 (8,70%*)
3-4 stawy	0 (0,00%*)	2 (16,67%*)	2 (8,70%*)
> 4 stawy	0 (0,00%*)	1 (8,33%*)	1 (4,35%*)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 16.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencję w badaniu *Urański 2015* stanowiło podanie preparatu rFIX dwa razy w tygodniu w infuzji dożylniej, w ramach profilaktyki krwawień u chłopców do 12 roku życia. Podsumowanie interwencji zastosowanej w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu w badaniu *Urański 2015*; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).

Przeływ chorych w badaniu
<b>Badanie farmakokinetyki:</b> po dożylniej infuzji rFIX w dawce $75 \pm 5$ IU/kg, pobranie krwi 30 min. po infuzji.
<b>Profilaktyka:</b> 1 infuzja dożylna 2 razy w tygodniu w dawce: 50 (zakres: 40-80) IU/kg oraz leczenie doraźne w razie wystąpienia epizodu krwawienia: dawka ustalana przez badaczy w ten sposób, by uzyskać odpowiednią zawartość FIX we krwi. Dawkę

## Przeptyw chorych w badaniu

obliczano z zależności: masa ciała pomnożona przez pożądaną wartość zawartości FIX podzielone przez zaobserwowany odzysk (jeśli nie było danych odnośnie odzysku, przyjmowano wartość 0,7 IU/dl).

**Dodatkowe leczenie:** nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu.

Preparat rFIX (nazwa handlowa Rixubis) jest glikoproteiną syntetyzowaną w genetycznie zmodyfikowanej linii komórek jajnika chomika chińskiego. Przy produkcji leku nie stosowano żadnych egzogennych materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego. Na proces jego produkcji składają się dwa niezależne kroki: traktowanie detergentem oraz nanofiltracja w celu usunięcia/dezaktywowania wirusów.

Na początku badania wszyscy pacjenci uczestniczyli w ocenie farmakokinetyki leku, którą wykonywano po pojedynczym podaniu rIX-FP w dawce  $75 \pm 5$  IU/kg. Parametr IR był oceniany dodatkowo na każdej wizycie, tzn. w 5, 13 i 26 tygodniu badania. W raporcie zaprezentowano wyniki oceny IR wyłącznie z początku badania.

Chorzy otrzymywali lek 2 razy w tygodniu, w ramach profilaktyki, w dawce: 50,0 (zakres: 40,0-80,0) IU/kg. Ogółem, mediana zastosowanej w ramach profilaktyki pojedynczej dawki leku wyniosła 55,51 IU/kg (zakres: 46,4-70,2). Wszystkie epizody krwawienia występujące w czasie badania były leczone rFIX. Dawka w takim leczeniu była ustalana indywidualnie przez badacza, aby uzyskać odpowiednią zawartość FIX u pacjenta, na podstawie zaobserwowanego odzysku (parametru IR).

### 16.2.4 Ocena farmakokinetyki

Wyniki oceny farmakokinetyki zebrano w tabeli poniżej. Dane prezentowano jako średnie wraz z odchyleniem standardowym oraz medianę z zakresem.

Tabela 81. Ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniu w badaniu *Urański 2015*; Rixubis (re-kombinowany czynnik IX – rFIX).

Parametr, średnia (SD), mediana (zakres)	Pacjenci w wieku < 6 lat N = 11	Pacjenci w wieku 6 do <12 lat N = 12	Ogółem N = 23
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	0,59 (0,13) 0,59 (0,31-0,75) <sup>a</sup>	0,73 (0,16) 0,71 (0,51-1,00)	0,67 (0,16) 0,69 (0,31-1,00) <sup>b</sup>
AUC [IU×h/dl]	723,7 (119,00) 717,2 (488-947)	886,0 (133,66) 863,7 (730-1138)	808,4 (149,14) 802,9 (488-1138)
t <sub>1/2</sub> [h]	27,67 (2,658) 27,28 (24,0-32,2)	23,15 (1,582) 22,65 (21,8-27,4)	25,31 (3,130) 24,48 (21,8-32,2)
CL [ml/h/kg]	10,59 (1,650) 10,50 (8,1-14,4)	8,74 (1,213) 8,63 (6,9-10,8)	9,62 (1,689) 9,35 (6,9-14,4)
V <sub>ss</sub> [dl/kg]	3,225 (0,5233) 3,157 (2,65-4,42)	2,209 (0,3165) 2,185 (1,70-2,70)	2,695 (0,6662) 2,692 (1,70-4,42)



Parametr, średnia (SD), mediana (zakres)	Pacjenci w wieku < 6 lat N = 11	Pacjenci w wieku 6 do <12 lat N = 12	Ogółem N = 23
MRT [h]	30,62 (3,266) 30,08 (26,2-36,2)	25,31 (1,830) 24,75 (23,7-30,3)	27,85 (3,726) 26,77 (23,7-36,2)

<sup>a</sup> dla n = 10;

<sup>b</sup> dla n = 22.

Mediana wartości odzysku przyrostowego, zamierzonego na początku badania, wyniosła 0,69 (zakres: 0,31-100) (IU/dl)/(IU/kg). Analiza w podgrupach wiekowych wykazała większy odzysk przyrostowy w grupie starszych dzieci. Z kolei wartości klirensu, czasu zmniejszenia aktywności leku o połowę, objętości dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej były większe w grupie dzieci młodszych, gdy normalizowane były wobec masy ciała.

## 16.2.5 Skuteczność kliniczna

### 16.2.5.1 Epizody krwawień

W badaniu *Uraşiński 2015* przedstawiono informacje odnośnie średniorocznej częstości występowania epizodów krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*). Średnioroczną częstość krwawień obliczano według wzoru: (liczba epizodów/liczba dni obserwacji) pomnożone przez 365,25. Zaprezentowano wynik dla ABR ogółem, a także ABR krwotoków do stawów, poza stawami oraz związanych ze zranieniami. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Ocena średniorocznej częstości krwawień w badaniu w badaniu *Uraşiński 2015*; Rixubis (re-kombinowany czynnik IX – rFIX).

Parametr, średnia (SD), mediana (zakres)	Pacjenci w wieku < 6 lat N = 11	Pacjenci w wieku 6 do <12 lat N = 12	Ogółem N = 23
Pacjenci z $\geq 1$ spontanicznym epizodem krwawienia, n (%)	bd. (bd.)	bd. (bd.)	3 (13,04%)
AsBR, mediana (IQR)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0);
ABR związane ze zranieniami, mediana (IQR)	1,9 (0,0; 3,6)	1,8 (0,0; 5,0)	1,9 (0,0; 4,0)
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,6)
ABR, krwotok poza stawami, mediana (IQR)	2,0 (0,0; 3,6)	0,0 (0,0; 2,9)	1,9 (0,0; 3,6)
ABR ogółem, mediana (IQR)	2,0 (0,0; 3,9)	1,8 (0,0; 7,1)	2,0 (0,0; 4,2)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Mediana ABR wyniosła ogółem 2,0 (IQR: 0,0; 3,9). Analiza ABR w podgrupach wiekowych wykazała podobne rezultaty. Autorzy podali, że 17 z 23 badanych reprezentowało populację z ciężką hemofilią typu B: analiza ABR dla tej podgrupy dała podobne rezultaty co analiza w całej badanej populacji (nie

przedstawiono szczegółów w publikacji). Częstość spontanicznych krwawień (AsBR) była niska i jej mediana wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 0,00). W badaniu ABR poza stawami w porównaniu do ABR do stawów w całej badanej populacji była wyższa, mediany wynosiły odpowiednio 1,9 i 0,0.

Charakterystykę epizodów krwawień u chorych biorących udział w badaniu *Urański 2015* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Charakterystyka epizodów krwawień w badaniu w badaniu *Urański 2015*; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).

Oceniany parametr	Pacjenci w wieku < 6 lat N = 11	Pacjenci w wieku 6 do <12 lat N = 12	Ogółem N = 23
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	bd.	bd.	14 (53,85%*)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	11	15	26
<b>Rodzaj epizodów, n (%)</b>			
Spontaniczne	bd.	bd.	2 (7,69%*)
Pourazowe	bd.	bd.	23 (88,46%*)
Nieznany	bd.	bd.	1 (3,85%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W czasie leczenia profilaktycznego wystąpiło łącznie 26 epizodów krwawień u 14 pacjentów, natomiast 9/23 pacjentów (39,1%) nie doświadczyło żadnego epizodu krwawienia. Spośród 23 leczonych u 20 nie odnotowano krwawień spontanicznych. Epizody krwawienia do stawów (7 z 16) występowały rzadziej, niż do obszarów poza stawami (19 z 26). Zasadniczym powodem większości występujących epizodów krwawień były zranienia (23/26).

### 16.2.5.2 Powodzenie leczenia

Skuteczność leczenia krwawień oceniana była na podstawie ilości infuzji niezbędnych do zatrzymania krwawienia. Większość epizodów (88,5%) zatrzymano za pomocą 1-2 infuzji leku Rixubis. Średnia łączna dawka użyta do skutecznego zatrzymania pojedynczego krwawienia wyniosła 94,4 (SD: 52,4) IU/kg.

### 16.2.5.3 Odpowiedź hemostatyczna

W badaniu *Urański 2015* przedstawiono wyniki subiektywnej oceny odpowiedzi hemostatycznej w zatrzymywaniu każdego epizodu krwotoku, dokonywanej przez chorych, prawnych opiekunów chorych lub personel medyczny. Odpowiedź określano w 4 kategoriach:

- odpowiedź bardzo dobra – całkowite ustąpienie bólu i zatrzymanie obiektywnych objawów krwawienia po pojedynczej infuzji, bez konieczności stosowania kolejnych dawek w celu powstrzymania krwawienia;
- odpowiedź dobra – zdecydowane złagodzenie bólu i/lub poprawa objawów krwawienia po pojedynczej infuzji leku. Możliwa konieczność dodatkowej infuzji w celu całkowitego zatrzymania krwawienia;
- odpowiedź zadowalająca – prawdopodobna lub lekka ulga w bólu po pojedynczej infuzji. Więcej niż jedna infuzja wymagana do całkowitego zatrzymania krwawienia;
- brak odpowiedzi – brak poprawy lub pogorszenie stanu.

Wyniki szczytano z wykresu i zebrano w tabeli poniżej. Odpowiedź wyrażono przez liczbę epizodów krwawień spełniających określone kryteria wraz z ich udziałem w całkowitej liczbie epizodów krwawień.

Tabela 84. Ocena odpowiedzi hemostatycznej w badaniu w badaniu *Urański 2015*; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).

Parametr, średnia (SD), mediana (zakres)	Pacjenci w wieku < 6 lat N = 11	Pacjenci w wieku 6 do <12 lat N = 12	Ogółem N = 23
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	11	15	26
Odpowiedź bardzo dobra	9 (81,82%*)	4 (26,67%*)	13 (50,00%*)
Odpowiedź dobra	2 (18,18%*)	10 (66,67%*)	12 (46,15%*)
Odpowiedź zadowalająca	0 (0,00%*)	1 (6,67%*)	1 (3,85%*)
Brak odpowiedzi	0 (0,00%*)	0 (0,00%*)	0 (0,00%*)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Skuteczność hemostatyczną związaną z zatrzymywaniem krwawień oceniono jako bardzo dobrą lub dobrą dla 96,2% wszystkich epizodów i 100% epizodów krwawienia o umiarkowanym nasileniu (15/15).

#### 16.2.5.4 Zużycie leku

U wszystkich z 23 badanych osób zastosowano leczenie profilaktyczne trwające minimum 3 miesiące, w schemacie 2 infuzje w tygodniu. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 7,52 miesiące (zakres: 7,23-8,28). Mediana profilaktycznej dawki leku Rixubis wyniosła 55,51 IU/kg (zakres: 46,4-70,2).

Korzystając z wzoru umieszczonego w publikacji *Hozo 2005* obliczono średnią dawkę pojedynczej infuzji, korzystając z wartości mediany, zakresu oraz liczby chorych – wyniosła ona 56,97 IU/kg dla pojedynczej dawki leku.

### 16.2.6 Bezpieczeństwo

Nie odnotowano AEs oraz SAEs ocenianych jako powiązane z leczeniem produktem Rixubis. Żaden z 23 pacjentów nie doświadczył ciężkiej reakcji alergicznej, epizodów zakrzepowych. Nie wystąpiły: iFIX, wiążące przeciwciała przeciwko FIX lub rekombinowanej furyinie, czy przeciwciała przeciwko białkom CHO (komórki jajnika chomika chińskiego).

W próbie *Urański 2015* odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 (13,0%) pacjentów, które nie były związane z leczeniem: po jednym przypadku krwotoku podskórnego, złamania kości ramiennej, infekcji związanej z portem centralnym oraz krwotoku do stawów. Wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 85. SAEs niezwiązane z leczeniem w badaniu *Urański 2015*; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).

Zdarzenie niepożądane	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%) (N = 23)
Podskórny krwotok	1	1 (4,35%*)
Infekcja powiązana z urządzeniem do wkłucia centralnego	1	1 (4,35%*)
Krwawienie do przestrzeni stawowych	1	
Złamanie kości ramiennej	1	1 (4,35%*)
Podskórny krwotok	1	1 (4,35%*)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 16.3 rFIX (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji dzieci

### 16.3.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania kliniczne, oceniające rekombinowany IX czynnik krzepnięcia krwi – preparat Alprolix (eftrenonakog alfa) w populacji dzieci  $\leq 18$  lat: badania *Kids B-LONG* (publikacja *Fischer 2017*), *B-YOND* (*Pasi 2017*) oraz *Wang 2018*. Szczegóły metodyki tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86 Charakterystyka metodyki badań oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Kids B-LONG</i> ( <i>Fischer 2017</i> )	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy	IVB	7/8	Mediana: 49,4 (IQR: 47,6; 50,0) tygodni <sup>^</sup>	30	Chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku	16 (międzynarodowe)	Biogen, Sobi
<i>B-YOND</i> ( <i>Pasi 2017</i> )	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy	IVB	7/8	bd. (odcięcie danych: 17 października 2014 r.)	23 (dzieci)	Chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku	wieloośrodkowe (międzynarodowe)	Biogen, Sobi
<i>Wang 2018</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVC	4/8	bd.	12 (dzieci z hemofilią B)	Wszyscy uwzględnieni pacjenci (próba retrospektywna)	1	bd.

<sup>^</sup> mediana czasu pozostawania w badaniu ogółem w tygodniach; w podgrupie chorych < 6 lat mediana ta wyniosła 48,0 (IQR: 37,0; 50,0) tygodni, natomiast w podgrupie chorych 6-11 lat 50,0 (IQR: 48,3; 50,5) tygodni; pacjentów włączono w okresie od 11 maja 2012 roku do 24 listopada 2014 roku.

Próba *Kids B-LONG* była prospektywnym, jednoramiennym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym w 16 ośrodkach na całym świecie. W badaniu oceniono skuteczność, bezpieczeństwo oraz parametry farmakokinetyczne terapii preparatem Alprolix w populacji dzieci < 12 lat, cierpiących na hemofilię typu B. Badanie uwzględniało 30 leczonych wcześniej pacjentów i miało na celu głównie ocenę powstawania inhibitorów (neutralizujących przeciwciał), ograniczających efektywność prowadzonego leczenia. W badaniu obserwowano uczestników przez czas o medianie około 49 tygodni. Uczestnicy tego badania, wraz z uczestnikami bliźniaczego badania oceniającego młodzież i dorosłe osoby (próba *B-LONG*) miała możliwość, po zakończeniu próby, uczestniczyć w fazie wydłużonej – badaniu *B-YOND*. Badanie to oceniało populację chorych uwzględnionych w obu tych badaniach, a wyniki jego wstępnej analizy (analiza *interim* z odcięciem danych 17 października 2016 roku) zostały przedstawione w publikacji *Pasi 2017*, które została włączona i opisana w ramach niniejszej analizy. W momencie przeprowadzenia analizy interim

badanie *Kids B-LONG* jeszcze nie zostało zakończone, ale 23 chorych z tego badania ukończyło już zaplanowane leczenie i wszyscy zostali włączeni do próby *B-YOND*. Wyniki badania przedstawiono w podziale na pacjentów uczestniczących wcześniej w próbie *B-LONG* oraz *Kids B-LONG* – te drugie zostały wykorzystane w niniejszej analizie. Oba badania (*Kids B-LONG* oraz *B-YOND*) były sponsorowane przez firmy Biogen oraz Sobi i oba uzyskały 7/8 punktów w skali oceny jakości NICE, co świadczy o dobrej jakości tych badań.

Badanie *Wang 2018* było z kolei retrospektywną próbą kliniczną, w której uwzględniono dzieci oraz dorosłych, z hemofilią A lub B, otrzymujących rekombinowane czynniki krzepnięcia krwi (odpowiednio VIII oraz IX) połączone z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Badanie prowadzono na podstawie rekordów jednego ośrodka. W badaniu oceniono różne aspekty terapii pacjentów z hemofilią, ale dla podgrupy dzieci otrzymujących rFIX podano osobno jedynie wyniki dotyczące odsetka pacjentów z krwawieniem oraz liczby krwawień, i te wyniki zostały przedstawione w niniejszym raporcie. Autorzy nie podali informacji o sponsorze badania. Próba uzyskała 4/8 punktów w ocenie skali NICE (głównie z uwagi na retrospektywny charakter, dane z 1 ośrodka, oraz brak jasnych kryteriów selekcji pacjentów), co świadczyło o umiarkowanej jakości próby.

W analizowanych badaniach wyniki przedstawiono w sposób opisowy (podsumowanie w postaci median lub średnich, wraz z miarami rozrzutu). W związku z brakiem statystycznego porównania (brak grup kontrolnych), autorzy badań nie oceniali wielkości próby wymaganej do uwzględnienia w badaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie przepływu pacjentów w każdym z uwzględnionych badań. Z uwagi na retrospektywny charakter badania *Wang 2018*, gdzie wybrano do analizy rekordy pacjentów, nie było przepływu chorych – ogólnie, uwzględniono dane dla 36 pacjentów (17 otrzymujących rFVIIIc oraz 19 otrzymujących rFIXc), w tym 12 dzieci (chorzy  $\leq 18$  lat) z hemofilią B otrzymujących leczenie rFIXc.

Tabela 87. Przepływ chorych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Badanie	<i>Kids B-LONG</i>	<i>B-YOND</i>	<i>Wang 2018</i>
Włączeni do badania, N	30	23	36 (12 dzieci z hemofilią B)

Badanie	<i>Kids B-LONG</i>	<i>B-YOND</i>	<i>Wang 2018</i>
Przyjęli $\geq 1$ dawkę rFIX	30 (100%) < 6 lat: 15 (50%) 6-11 lat: 15 (50%)	23 (100%)	36 (100%)
Włączeni do oceny farmakokinetycznej, n	Dostępne^ dane PK dla FIX otrzymywanego przed badaniem: < 6 lat: 13/15 (86,7%) 6-11 lat: 13/15 (86,7%) Dostępne^ dane PK dla rFIXFc: < 6 lat: 11/15 (73,3%) 6-11 lat: 13/15 (86,7%) Dostępne^ dane dla obu powyższych: < 6 lat: 11/15 (73,3%) 6-11 lat: 11/15 (73,3%)	-	-
Włączeni do oceny skuteczności	30 (100%) < 6 lat: 15 (50%) 6-11 lat: 15 (50%)	23 (100%)	36 (100%)
Włączeni do oceny bezpieczeństwa	30 (100%) < 6 lat: 15 (50%) 6-11 lat: 15 (50%)	23 (100%)	36 (100%)
Ukończyli badanie	27 (90%) < 6 lat: 13 (43,3%) 6-11 lat: 14 (46,7%)	2 (8,7%)^^	-
Liczba chorych utraconych z badania, n (%)/przyczyny, n (%)	3 (10,0%) < 6 lat: 2 (6,7%): Utrata z obserwacji: 1 Decyzja lekarza**: 1 6-11 lat: 1 (3,3%) Utrata z obserwacji: 1	0 (0%)	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dostępność próbki zebranej po 168 godzinach dla rFIXFc, próbki po 48 godzinach dla FIX stosowanego przed badaniem, oraz wystarczająca do przeprowadzenia oceny farmakokinetycznej pozostała liczba próbek;

^^ liczba pacjentów, którzy zakończyli planowo udział w badaniu, bez przedwczesnego wycofania;

\*\* pacjent nie miał już stężenia FIX  $\leq 2\%$  i nie wymagał dalszego stosowania profilaktyki.

W badaniu *Kids B-LONG* uwzględniono 30 pacjentów – każdy z nich otrzymał przynajmniej 1 dawkę przewidzianego w badaniu leczenia i zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wśród tych chorych, 15 było w wieku < 6 lat, natomiast pozostałych 15 stanowiło grupę wiekową 6-11 lat – autorzy badania większość wyników przedstawili w podziale na te podgrupy. Dane odnośnie parametrów farmakokinetycznych terapii prowadzonej u chorych przed włączeniem do badania były dostępne dla 13 (86,7%) chorych w każdej z tych podgrup, natomiast dane dla oceny farmakokinetycznej podczas terapii rFIXFc były dostępne dla 11 (73,3%) pacjentów z grupy < 6 lat, oraz dla 13 (86,7%) z drugiej grupy.

Badanie *Kids B-LONG* ukończyło ostatecznie 27 (90%) uczestniczących chorych, natomiast 3 (10%) pacjentów zakończyło badanie przedwcześnie: 2 (6,7%) z powodu utraty z obserwacji (po jednym w każdej z grup wiekowych) oraz 1 w wyniku decyzji lekarza (pacjent w grupie dzieci < 6 lat). Do badania *B-YOND* włączono łącznie 23 pacjentów uczestniczących w próbie *Kids B-LONG* – w momencie prowadzenia analizy opisaną w publikacji *Pasi 2017*, żaden pacjent nie zakończył przedwcześnie badania, natomiast planowe zakończenie leczenia odnotowano u 2 (8,7%) chorych. Wszyscy (n = 23) pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.

## 16.3.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 16.3.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia oraz wykluczenia, zastosowane w badaniach oceniających Alprolix stosowany u pacjentów z hemofilią typu B podsumowano w tabeli poniżej. Kryteria zostały dokładnie zdefiniowane w badaniach *Kids B-LONG* oraz *B-YOND*, natomiast w badaniu *Wang 2018* nie przedstawiono dokładnie kryteriów, co mogło wynikać z retrospektywnego charakteru badania – w próbie uwzględniono po prostu rekordy pacjentów chorych na hemofilię A lub B, którzy otrzymali oceniane leczenie (rekombinowane czynniki krzepnięcia powiązane z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1, IX oraz VIII).

Tabela 88. Kryteria selekcji w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Kryterium	<i>Kids B-LONG</i>	<i>B-YOND</i>	<i>Wang 2018</i>
Jednostka chorobowa	Hemofilia B (aktywność FIX $\leq$ 2%; udokumentowane w karcie medycznej pacjenta na podstawie badań laboratoryjnych)		Hemofilia A lub B
Wiek	< 12 lat		nie definiowano
Płeć	męska		nie definiowano
Wcześniejsze leczenie	$\geq$ 50 dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia (rekombinowane lub osoczopochodne, w tym koncentrat czynników zespołu protrombiny; nie uwzględniano przy tym produktów krwiopochodnych m.in. osocza świeżo mrożonego)	Ukończenie badania <i>Kids B-LONG</i> lub <i>B-LONG</i> oraz wyrażenie zgody na udział w badaniu (w przypadku osób niepełnoletnich, zgody udzielał prawny opiekun)	nie definiowano
Pozostałe kryteria włączenia	▪ Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX obecnie lub w		Przepisanie leczenia rFIX lub rFVIII



Kryterium	Kids B-LONG	B-YOND	Wang 2018
	<p>wywiadzie (obejmowało to, co najmniej dwa ujemne wyniki laboratoryjne i/lub prawidłowe wartości testów odzysku [<i>recovery test</i>] w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji na produkty FIX i brak objawów klinicznych wskazujących na obniżoną odpowiedź na podanie FIX; stwierdzenie inhibitorów w rodzinie nie wyklucza pacjentów z badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak mierzalnej aktywności inhibitorów FIX w trakcie skryningu</li> <li>▪ Waga <math>\geq 13</math> kg</li> <li>▪ Przy rozpoznanym HIV wymagane były następujące wartości parametrów laboratoryjnych: liczba płytek krwi <math>\geq 100000/l</math>, liczba CD4 <math>\geq 200/\mu l</math> oraz miano wirusa <math>&lt; 400</math> kopii/ml</li> <li>▪ Gotowość opiekuna prawnego do ukończenia szkolenia z zakresu korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta oraz do jego wykorzystywania w czasie próby</li> <li>▪ Zdolność opiekuna prawnego do zrozumienia celu i ryzyka badania i wyrażenie świadomej zgody na udział w nim</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> <li>▪ Wstrząs anafilaktyczny związany z jakimkolwiek FIX lub dożylnym podaniem immunoglobuliny</li> <li>▪ Aktywna choroba nerek lub wątroby (według oceny badacza i kartoteki medycznej)</li> <li>▪ Poważna i klinicznie istotna choroba współwystępująca, która mogłaby uniemożliwić choremu udział w badaniu</li> <li>▪ Obecne leczenie ogólnoustrojowe za pomocą chemioterapii i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem stosowania steroidów w leczeniu astmy lub terapii ostrych epizodów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wysoka aktywność inhibitorów (miano <math>\geq 5,00</math> BU/ml, potwierdzone w dwóch kolejnych niezależnych pomiarach w odstępie 2-4 tygodni)</li> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym</li> <li>▪ Brak możliwości współpracy w zakresie czynności niezbędnych do prowadzenia badania</li> <li>▪ Inne przyczyny, które według badaczy mogły uniemożliwić udział pacjenta w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie definiowano</li> </ul>

Kryterium	<i>Kids B-LONG</i>	<i>B-YOND</i>	<i>Wang 2018</i>
	<p>alergicznym bądź rutynowych szczepień</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym z wykorzystaniem leków w ciągu ostatnich 30 dni</li> <li>▪ Przeprowadzona operacja w ciągu 30 dni przed skryningiem (dopuszczono możliwość jego przeprowadzenia po minięciu tego okresu)</li> </ul>		

W badaniu *Kids B-LONG* uwzględniono chłopców w wieku < 12 lat, ze zdiagnozowaną (obecność mutacji które mogą wskazywać na ciężki przebieg choroby) hemofilią typu B (aktywność FIX < 2%) oraz o masie ciała  $\geq$  13 kg. Wymagano wcześniejszej ekspozycji na produkty FIX ( $\geq$  50 dni ekspozycji na produkty rekombinowane lub osoczo pochodne – uwzględniono przy tym także koncentrat czynników zespołu protrombiny, natomiast wykluczono produkty krwiopochodne), oraz braku inhibitorów FIX, mogących ograniczać skuteczność prowadzonego leczenia (zarówno podczas skryningu, jak i w wywiadzie). Przy rozpoznaniu HIV konieczne były określone wartości parametrów laboratoryjnych. Czynniki wykluczające z udziału w próbie były zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B, aktywna choroba nerek lub wątroby oraz poważna i klinicznie istotna choroba współwystępująca. Pacjentów nie włączano także, jeśli stwierdzono u nich wstrząs anafilaktyczny związany z jakimkolwiek FIX lub dożylnym podaniem immunoglobuliny bądź obecne leczenie ogólnoustrojowe za pomocą chemioterapii i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem stosowania steroidów w leczeniu astmy lub terapii ostrych epizodów alergicznych bądź rutynowych szczepień. Chorzy nie mogli także w ciągu 30 dni przed skryningiem uczestniczyć w innym badaniu klinicznym z wykorzystaniem leków, jak i być poddani operacji.

W badaniu *B-YOND* uwzględniono chorych, którzy ukończyli badanie *Kids B-LONG* (w próbie obecni byli również pacjenci kończący próbę *B-LONG*, jednak grupa ta obejmowała dorosłych pacjentów, nie była więc uwzględniana w niniejszym opisie) i wyrazili zgodę na udział w dalszym leczeniu (lub zgoda została udzielona przez legalnego opiekuna, w przypadku braku pełnoletniości). Z badania wykluczano osoby z wysoką aktywnością inhibitorów ( $\geq$  5,00 BU/ml), potwierdzoną przez badanie wykonane centralnie (potwierdzenie w 2 kolejnych, niezależnych pomiarach wykonanych w odstępie 2-4 tygodni). Z badania wykluczono również osoby jednocześnie uczestniczące w innym badaniu klinicznym, pacjentów niemogących wykonywać czynności niezbędnych do prawidłowego uczestnictwa w badaniu, oraz pacjentów, którzy w ocenie badaczy (lub sponsora) nie mogli zostać włączeni z innych przyczyn.

### 16.3.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zamieszczono wyjściowe charakterystyki osób włączonych do badania *Kids B-LONG*, oraz dodatkowo wybrane charakterystyki tych osób, które uczestniczyły następnie w badaniu *B-YOND*. W przypadku próby *Wang 2018* autorzy nie przedstawili osobnych charakterystyk dla populacji uwzględnionej w niniejszej analizie, czyli chorych z hemofilią B w wieku < 18 lat otrzymujących leczenie rFIX. W przypadku tego badania wiadomo, że preparat rFIX otrzymało 12 osób w wieku do 18 r.ż. Ogółem, w całej badanej populacji mediana wieku wyniosła 15,7 (zakres: 13-18) lat wśród dzieci 13-18 lat, 8,5 (7-12) lat wśród dzieci 7-12 lat, 4,8 (3-6) lat w grupie dzieci 3-6 lat oraz 2,0 (2-2) lat w grupie dzieci 0-2 lat.

Tabela 89. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci (badania *Kids B-LONG* oraz *B-YOND*).

Charakterystyka	Ogółem	< 6 lat	6-11 lat
	<i>Kids B-LONG</i> : N = 30 <i>B-YOND</i> : N = 23	<i>Kids B-LONG</i> : N = 15 <i>B-YOND</i> : N = 9	<i>Kids B-LONG</i> : N = 15 <i>B-YOND</i> : N = 14
<b>Wiek [lata]</b>			
Mediana (IQR) w momencie włączenia do <i>Kids B-LONG</i>	5,0 (2,0; 8,0)	2,0 (2,0; 4,0)	8,0 (7,0; 9,0)
Mediana (zakres) w momencie włączenia do <i>B-YOND</i>	-	4,0 (3-5)	9,5 (7-12)
<b>Rasa, n (%)</b>			
Biała	22 (73%)	<i>Kids B-LONG</i> : 12 (80%) <i>B-YOND</i> : 6 (66,7%)	<i>Kids B-LONG</i> : 10 (67%) <i>B-YOND</i> : 9 (64,3%)
Czarna	2 (7%)	<i>Kids B-LONG</i> : 1 (7%) <i>B-YOND</i> : 1 (11,1%)	<i>Kids B-LONG</i> : 1 (7%) <i>B-YOND</i> : 1 (7,1%)
Azjatycka	5 (17%)	<i>Kids B-LONG</i> : 2 (13%) <i>B-YOND</i> : 2 (22,2%)	<i>Kids B-LONG</i> : 3 (20%) <i>B-YOND</i> : 3 (21,4%)
Inna	1 (3%)	<i>Kids B-LONG</i> : 0 (0%) <i>B-YOND</i> : 0 (0%)	<i>Kids B-LONG</i> : 1 (7%) <i>B-YOND</i> : 1 (7,1%)
<b>Region geograficzny, n (%)</b>			
Europa	11 (37%)	<i>Kids B-LONG</i> : 4 (27%) <i>B-YOND</i> : 3 (33,3%)	<i>Kids B-LONG</i> : 7 (47%) <i>B-YOND</i> : 7 (50,0%)
Ameryka Północna	14 (47%)	<i>Kids B-LONG</i> : 9 (60%) <i>B-YOND</i> : 6 (66,6%)	<i>Kids B-LONG</i> : 5 (33%) <i>B-YOND</i> : 4 (28,6%)
Inny	5 (17%)	<i>Kids B-LONG</i> : 2 (13%) <i>B-YOND</i> : 0 (0%)	<i>Kids B-LONG</i> : 3 (20%) <i>B-YOND</i> : 3 (21,4%)

Charakterystyka	Ogółem <i>Kids B-LONG</i> : N = 30 <i>B-YOND</i> : N = 23	< 6 lat <i>Kids B-LONG</i> : N = 15 <i>B-YOND</i> : N = 9	6-11 lat <i>Kids B-LONG</i> : N = 15 <i>B-YOND</i> : N = 14
<b>Rodzaj mutacji FIX, n (%)</b>			
Mutacje zmiany sensu (ang. <i>missense</i> )	13 (43%)	8 (53%)	5 (33%)
Mutacje braku sensu (ang. <i>nonsense</i> )	11 (37%)	5 (33%)	6 (40%)
Mutacje zmiany ramki odczytu lub braku sensu (ang. <i>frameshift or nonsense</i> )	1 (3%)	0 (0%)	1 (7%)
Mutacje w miejscach składania genu (ang. <i>splicing mutation</i> )	1 (3%)	0 (0%)	1 (7%)
Inne/nieznany status	4 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
<b>Wcześniejsza częstość krwawień</b>			
Całkowita liczba epizodów krwawienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy, mediana (IQR)	2,5 (0,0; 5,0)	3,0 (0,0; 5,0)	2,0 (0,0; 5,0)
<b>Krwawienia do stawów, n (%)</b>			
Obecność $\geq 1$ docelowego stawu z krwawieniem	1 (3%)	0 (0%)	1 (7%)
<b>Rodzaj wcześniej stosowanych FIX<sup>^</sup>, n (%)</b>			
Osoczo pochodne <sup>^^</sup>	3 (10%)	2 (13%)	1 (7%)
Rekombinowane <sup>^^</sup>	28 (93%)	14 (93%)	14 (93%)
<b>Schematy wcześniejszego leczenia, n (%)</b>			
Raz w tygodniu	6 (20%)	6 (40%)	0 (0%)
Dwa razy w tygodniu	21 (70%)	9 (60%)	12 (80%)
Trzy razy w tygodniu	1 (3%)	0 (0%)	1 (7%)
Co 3 dni	1 (3%)	0 (0%)	1 (7%)
Co 4 dni	1 (3%)	0 (0%)	1 (7%)

<sup>^</sup> każdy pacjent mógł być uwzględniony w więcej niż 1 kategorii;

<sup>^^</sup> preparaty osoczo pochodne: Aphanine, Heamosolvex; preparat rFIX: BeneFIX.

W badaniu *Kids B-LONG* uwzględniono ogółem 30 pacjentów (po 15 w podgrupach wiekowych < 6 lat oraz 6-11 lat), z czego 23 (76,7%, 9 w wieku < 6 lat oraz 14 w wieku 6-11 lat) po zakończeniu badania wzięło udział w próbie *B-YOND*. W badaniu *Kids B-LONG* uwzględniono dzieci w wieku < 12 lat i ogółem mediana wieku wyniosła 5,0 (IQR: 2,0; 8,0) lat: 2,0 (IQR: 2,0; 4,0) lat w podgrupie dzieci < 6 lat oraz 8,0 (IQR: 7,0; 9,0) lat w podgrupie dzieci w wieku 6-11 lat. W grupie chorych zakwalifikowanych do badania *B-YOND*, która w ramach badania *Kids B-LONG* była kwalifikowana w podgrupie < 6 lat, mediana wieku

wyniosła 4,0 (zakres: 3-5) lat, natomiast wśród pacjentów, którzy w ramach badania *Kids B-LONG* byli kwalifikowani w podgrupie 6-11 lat, mediana wieku w badaniu *B-YOND* wyniosła 9,5 (zakres: 7-12 lat).

Większość dzieci uczestniczących w badaniu *Kids B-LONG* należała od rasy białej (73%), w dalszej kolejności do azjatyckiej (17%) czarnej (7%) oraz innej (3%). W większości, pacjenci pochodzili z krajów Ameryki Północnej (47%) lub Europy (37%). Hemofilia B wśród uwzględnionych chorych wynikała głównie z mutacji zmiany sensu (43%) lub mutacji braku sensu (37%) – u 13% chorych nie udało się ustalić genotypu lub występowały inne rodzaje mutacji niż wymienione w ramach charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Mediana liczby krwawień w ciągu roku poprzedzającego badanie wyniosła ogółem 2,5 (IQR: 0,0; 5,0), przy czym w grupie dzieci < 6 roku życia krwawienia występowały częściej niż w grupie dzieci w wieku 6-11 lat: mediany liczby krwawień w tych grupach wyniosły odpowiednio 3,0 (IQR: 0,0; 5,0) oraz 2,0 (0,0; 5,0). Zaznaczyć należy, że krwawienia do stawów występowały rzadko – tylko jeden pacjent (3%) uwzględniony w badaniu (z grupy wiekowej 6-11 lat) miał przynajmniej jeden zidentyfikowany staw docelowy z krwawieniami.

Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie preparatami FIX, przy czym najczęściej stosowane rekombinowany preparat BeneFIX (93% chorych), natomiast osoczo pochodne preparaty otrzymywało jedynie 3 (10%) pacjentów. Znaczna większość pacjentów otrzymywała wcześniejsze leczenie w schemacie 2 razy na tydzień (70%), natomiast leczenie raz w tygodniu otrzymywało 20% chorych.

### 16.3.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące procedur zastosowanych w badaniach *Kids B-LONG* oraz *B-YOND*. Badanie *Wang 2018* nie miało założonego z góry schematu interwencji, jedynym warunkiem było otrzymanie rFVIIIFc lub rFIXFc przez pacjenta – nie przedstawiono w nim szczegółowych informacji o dawkowaniu leczenia w populacji dzieci, wiadomo jednak, że pacjenci otrzymywali preparat Alprolix, i najczęściej stosowano schemat podawania co tydzień (16/19 [84,2%] pacjentów otrzymujących rFIXFc, bez względu na wiek).

Tabela 90. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Procedura	<i>Kids B-LONG</i>	<i>B-YOND</i>
Związana z farmakokinetyką	Ocena po 72 godzinach wymywania (lub więcej) wcześniej stosowanego produktu FIX (ocena po 0, 0,5, 3, 10, 24 i 48 godzinach od podania 50 IU/kg), oraz ocena produktu rFIXFc po 0, 0,5, 3, 10, 24, 72, 120 oraz 168 godzinach od podania 50 IU/kg	-
Związana z leczeniem profilaktycznym	Początkowo 1 infuzja na tydzień (dożylnie) preparatu rFIXFc (Alprolix) w dawce 50-60 IU/kg. Kolejne dawki dostosowywano indywidualnie do pacjenta (maksymalna dawka 100 IU/kg, maksymalna częstość 2 razy w tygodniu)	<u>Profilaktyka cotygodniowa:</u> 20-110 IU/kg rFIXFc co tydzień <u>Profilaktyka indywidualna:</u> 100 IU/kg rFIXFc co 8-16 dni, z dawkowaniem ustalonym na podstawie profilu obserwowanego w badaniu macierzystym, oraz indywidualnego profilu PK <u>Profilaktyka zmodyfikowana:</u> grupa otrzymywała całkowicie spersonalizowaną terapię (w przypadku osób w wieku < 12 lat, dawkowanie mogło być dopasowane z maksymalną dawką 100 IU/kg)
Związana z leczeniem okołozabiegowym	bd.	bd.
Związana z leczeniem doraźnym	bd.	Leczenie doraźne epizodów krwawień prowadzono w dawce ustalonej indywidualnie; pacjenci w wieku ≥ 12 lat mogli przejść z leczenia profilaktycznego na leczenie doraźne za zgodą lekarza prowadzącego (dzieci w wieku < 12 lat nie mogły zakończyć profilaktycznego leczenia)

W badaniu *Kids B-LONG* pacjenci otrzymywali w ramach leczenia profilaktycznego rFIXFc (Alprolix), w postaci dożylnego wlewu – początkowo w dawce 50-60 IU/kg, raz w tygodniu. Kolejne dawki mogły być modyfikowane w zależności od profilu pacjenta, przy czym maksymalna dawka jaką mógł otrzymać pacjent wynosiła 100 IU/kg, natomiast maksymalna częstość administracji leczenia została ustalona na 2 podania w tygodniu. Pacjenci kontynuowali leczenie w ramach próby *B-YOND* i w ramach tego badania wyróżniono trzy grupy leczenia profilaktycznego – grupę z profilaktyką cotygodniową, gdzie podawano rFIXFc w dawce 20-110 IU/kg co tydzień, grupę z profilaktyką indywidualną w której stosowano dawkę około 100 IU/kg rFIXFc co 8-16 dni (dawkowanie ustalone indywidualnie na podstawie profilu pacjenta), oraz grupę z profilaktyką zmodyfikowaną, gdzie badacze mieli możliwość jeszcze dokładniejszego ustalenia dawkowania indywidualnie dla danego pacjenta (ale dawka w przypadku pacjentów w wieku < 12 lat nie mogła przekroczyć 100 IU/kg).

W badaniu *Kids B-LONG* nie przedstawiono informacji odnośnie procedur okołozabiegowych lub doraźnych, natomiast w próbie *B-YOND* zaznaczono, że leczenie doraźne prowadzono zgodnie z indywidualną

oceną pacjenta. W badaniu tym osoby w wieku 12 lat lub starsze mogły przejść z leczenia profilaktycznego na leczenie doraźne (w momencie odcięcia danych, 11/93 [11,8%] otrzymywało takie leczenie).

### 16.3.4 Ocena farmakokinetyki

Ocenę parametrów farmakokinetycznych przedstawiono jedynie w badaniu *Kids B-LONG*, w podziale na podgrupy chorych w wieku < 6 lat oraz 6-11 lat (z uwagi na spodziewane różnice w parametrach farmakokinetycznych obu prezentowanych grup wiekowych, nie podano wyniku dla łącznej grupy chorych uwzględnionych w badaniu). Ocenę przeprowadzono wśród 24 chorych z wystarczającymi do przeprowadzenia oceny farmakokinetycznej danymi – tzn. chorych z kompletnymi próbkami farmakokinetycznymi w danym punkcie czasowym do 168 godzin po podaniu rFIXFc (do 120 w przypadku chorych, u których krwawienie pojawiło się przed oceną w 168 godzinie). Wyniki podsumowano w tabeli poniżej, przedstawione wartości to średnie geometryczne wraz z ich 95% przedziałem ufności.

Tabela 91. Ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci (badanie *Kids B-LONG*).

Parametr <sup>^</sup>	<i>Kids B-LONG</i> < 6 lat (n = 11)	<i>Kids B-LONG</i> 6-11 lat (n = 13)
IR [(IU/dl)/(IU/kg)], średnia (95% CI)	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,6; 0,8)
DNAUC [(IU×h/dl)/(IU/kg)], średnia (95% CI)	22,7 (20,3; 25,4)	28,5 (24,5; 33,3)
t <sub>1/2</sub> [h], średnia (95% CI)	66,5 (55,9; 79,1)	70,3 (61,0; 81,2)
CL [ml/h/kg], średnia (95% CI)	4,4 (3,9; 4,9)	3,5 (3,0; 4,1)
V <sub>ss</sub> [dl/kg], średnia (95% CI)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)
MRT [h], średnia (95% CI)	83,7 (71,8; 97,5)	82,5 (72,7; 93,6)

<sup>^</sup> dodatkowo w próbie podano średnią arytmetyczną z 95% CI poszczególnych parametrów, która w grupie dzieci w wieku < 6 lat wynosiła: IR = 0,6 (0,5; 0,7), t<sub>1/2</sub> = 68,4 (57,4; 79,5), CL = 4,4 (3,9; 4,9), V<sub>ss</sub> = 373,1 (316,3; 430,0), MRT = 85,7 (72,6; 98,7) oraz DNAUC [(IU×h/dl)/(IU/kg)] = 23,0 (20,5; 25,5), a w grupie dzieci w wieku ≥ 6 i < 12 lat wynosiła IR = 0,7 (0,6; 0,9), t<sub>1/2</sub> = 72,2 (62,0; 82,3), CL = 3,6 (3,1; 4,2), V<sub>ss</sub> = 302,3 (250,0; 354,6), MRT = 84,0 (74,5; 93,6) oraz DNAUC [(IU×h/dl)/(IU/kg)] = 29,4 (24,7; 34,1); badacze ocenili, że wartości te były podobne do średnich geometrycznych;

DNAUC – pole pod krzywą dla znormalizowanej dawki leku.

Wskaźnik odzysku przyrostowego (IR) był zbliżony w podgrupach młodszych oraz starszych dzieci: 0,6 (95% CI: 0,5; 0,7) wśród pacjentów w wieku < 6 lat, oraz 0,7 (95% CI: 0,6; 0,8) wśród chorych w wieku 6-11 lat. W przypadku większości pozostałych parametrów PK również stwierdzano podobne wyniki – wyjątek stanowił pomiar objętości dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej, który był wyraźnie wyższy u młodszych pacjentów: 365,1 (95% CI: 316,2; 421,6) vs 289,0 (95% CI: 236,7; 352,9).

W kolejnej tabeli zestawiono parametry farmakokinetyczne (średnie geometryczne) u dzieci z badania *Kids B-LONG* po podaniu rFIXFc, jak i w ramach wcześniejszego leczenia rFIX, u których takie dane były

dostępne – dla 11 chorych w podgrupie wiekowej < 6 lat oraz dla 9 pacjentów w podgrupie wiekowej  $\geq 6$  i < 12 lat.

Tabela 92. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych po podaniu rFIXFc i w ramach wcześniej-  
szego leczenia rFIX; badanie *Kids B-LONG*.

Parametr	rFIX średnia geometryczna (95% CI)	rFIXFc średnia geometryczna (95% CI)	rFIXc względem rFIX średnia geometryczna wewnątrzsobniczego ilorazu	p
<b>&lt; 6 lat (n = 11)</b>				
t <sub>1/2</sub> [h], średnia (95% CI)	18,2 (15,5; 21,3)	66,5 (55,9; 79,1)	3,7 (3,1; 4,3)	< 0,001
CL [ml/h/kg], średnia (95% CI)	10,8 (9,4; 12,4)	4,4 (3,9; 4,9)	0,4 (0,4; 0,5)	< 0,001
IR [(IU/dl)/(IU/kg)], średnia (95% CI)	0,5 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,7)	1,1 (1,0; 1,3)	0,109
V <sub>ss</sub> [dl/kg], średnia (95% CI)	274,2 (241,0; 311,9)	365,1 (316,2; 421,6)	1,3 (1,2; 1,4)	< 0,001
DNAUC [(IU×h/dl)/(IU/kg)], średnia (95% CI)	9,3 (8,1; 10,6)	22,7 (20,3; 25,4)	2,5 (2,2; 2,8)	< 0,001
MRT [h], średnia (95% CI)	25,4 (21,6; 29,8)	83,7 (71,8; 97,5)	3,3 (2,8; 3,8)	< 0,001
<b>6-11 lat (n = 9<sup>^</sup>)</b>				
t <sub>1/2</sub> [h], średnia (95% CI)	19,2 (17,6; 20,9)	71,1 (64,4; 78,6)	3,7 (3,3; 4,1)	< 0,001
CL [ml/h/kg], średnia (95% CI)	9,8 (8,8; 10,9)	3,5 (3,0; 4,0)	0,4 (0,3; 0,4)	< 0,001
IR [(IU/dl)/(IU/kg)], średnia (95% CI)	0,5 (0,5; 0,6)	0,7 (0,6; 0,8)	1,3 (1,1; 1,5)	0,003
V <sub>ss</sub> [dl/kg], średnia (95% CI)	261,1 (217,5; 313,3)	295,9 (250,5; 349,5)	1,1 (1,0; 1,3)	0,025
DNAUC [(IU×h/dl)/(IU/kg)], średnia (95% CI)	10,3 (9,2; 11,4)	29,0 (25,3; 33,2)	2,8 (2,5; 3,1)	< 0,001
MRT [h], średnia (95% CI)	26,8 (24,3; 29,5)	85,7 (80,7; 91,0)	3,2 (3,0; 3,4)	< 0,001

<sup>^</sup> w treści publikacji podano, że dla n = 11, jednak przyjęto wartość z suplementu z tabeli z prezentowanymi wynikami.

W porównaniu do rFIX rFIXFc wykazywał zwiększenie okresu półtrwania w organizmie, redukcję klirensu oraz porównywalne wartości odzysku przyrostowego. Badacze wskazali, że w obu kategoriach wiekowych czas półtrwania po podaniu rFIXFc był dłuższy w odniesieniu do wcześniejszego rFIX, co potwierdziła średnia geometryczna wewnątrzsobniczego ilorazu rFIXc względem rFIX.

## 16.3.5 Skuteczność kliniczna

### 16.3.5.1 Epizody krwawień

Informacje odnośnie średniorocznej częstości krwawień (ogólnej oraz w podziale na poszczególne rodzaje) odnaleziono w badaniach *Kids B-LONG* oraz *B-YOND* – zostały one podsumowane w tabeli poniżej.



Wyniki przedstawiono w podziale na obie grupy wiekowe wyróżniane w ramach badania *Kids B-LONG* (< 6 lat oraz 6-11 lat), a w przypadku badania *B-YOND* wyróżniono również wyniki względem rodzaju zastosowanego leczenia profilaktycznego.

Tabela 93. Analiza epizodów krwawień w badaniach *Kids B-LONG* oraz *B-YOND*; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

Oceniany parametr	< 6 lat	6-11 lat	ogółem
<b><i>Kids B-LONG</i></b>			
N	15	15	30
ABR ogółem, mediana (IQR)	1,1 (0,0; 2,9)	2,1 (0,0; 4,2)	2,0 (0,0; 3,1)
Spontaniczne (AsBR)	0,0 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 2,1)	0,0 (0,0; 1,2)
Pourazowe	0,0 (0,0; 2,2)	1,1 (0,0; 2,2)	0,5 (0,0; 2,2)
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	0,0 (0,0; 0,0)	1,1 (0,0; 2,1)	0,0 (0,0; 1,1)
Spontaniczne	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Pourazowe	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 1,1)
ABR, krwotok mięśniowy, mediana (IQR)	0,0 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 1,1)
Pourazowe	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 0,0)
ABR, krwotok skórny lub do błony śluzowej, mediana (IQR)	0,0 (0,0; 2,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,1)
Pourazowe	0,0 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
<b><i>B-YOND</i></b>			
<u>Profilaktyka cotygodniowa</u>			
N	9	10	
ABR ogółem, mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,30)	2,65 (1,07; 3,21)	
Spontaniczne	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 3,15)	-
Spontaniczne do stawów	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 1,61)	
Pourazowe	0,00 (0,00; 0,00)	0,97 (0,00; 2,14)	
<u>Profilaktyka indywidualna</u>			
N		5	
ABR ogółem, mediana (IQR)		2,37 (1,99; 6,28)	
Spontaniczne	-	0,00 (0,00; 0,90)	-
Spontaniczne do stawów		0,00 (0,00; 0,00)	
Pourazowe		1,18 (0,90; 1,99)	
<u>Profilaktyka zmodyfikowana</u>			
N	-	1	-

Oceniany parametr	< 6 lat	6-11 lat	ogółem
ABR ogółem		3,13	
Spontaniczne		0,00	
Spontaniczne do stawów		0,00	
Pourazowe		3,13	

Wśród wszystkich 30 pacjentów biorących udział w badaniu *Kids B-LONG*, mediana średniorocznej liczby krwawień wyniosła 2,0 (IQR: 0,0; 3,1) – więcej krwawień obserwowano u starszych dzieci (6-11 lat): 2,1 (IQR: 0,0; 4,2) w porównaniu do 1,1 (IQR: 0,0; 2,9) – przy czym zaznaczyć należy, że wyższa mediana ogólnej liczby krwawień u starszych dzieci wynikała głównie z epizodów krwawień pourazowych: mediana 1,1 (IQR: 0,0; 2,2) w porównaniu do mediany krwawień spontanicznych 0,0 (IQR: 0,0; 2,1). W podziale na miejsce krwotoku, najwyższą medianę średniorocznej liczby krwawień odnotowano dla krwotoków do stawów wśród dzieci w wieku 6-11 lat: 1,1 (IQR: 0,0; 2,1). Podobne trendy obserwowano podczas dalszej obserwacji prowadzonej w ramach badania *B-YOND*. Ogólna liczba krwawień była zbliżona wśród chorych otrzymujących profilaktykę cotygodniową oraz profilaktykę indywidualną: mediany wyniosły odpowiednio 2,65 (IQR: 1,07; 3,21) oraz 2,37 (IQR: 1,99; 6,28). U 1 chorego otrzymującego zmodyfikowaną terapię, najbardziej dopasowaną do jego profilu chorobowego, średnioroczna liczba krwawień wyniosła 3,13, przy czym dotyczyła krwawień pourazowych. Podobnie w pozostałych przypadkach – częstość większości obserwowanych epizodów była warunkowana częstością krwawień pourazowych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę epizodów krwawień odnotowanych w badaniu *Kids B-LONG*.

Tabela 94. Charakterystyka epizodów krwawień w badaniach *Kids B-LONG* oraz *B-YOND*; Alprolix (re-kombinowany czynnik IX -rFIX).

Oceniany parametr	< 6 lat (n = 15)	6-11 lat (n = 15)	ogółem (n = 30)
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%), <i>Kids B-LONG</i>	9 (60,0%*)	11 (73,3%*)	20 (66,7%)
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%), <i>B-YOND</i>	-	-	17/23 (73,9%*)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n, <i>Kids B-LONG</i>	22	38	60
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n, <i>B-YOND</i>	-	-	60
<b>Lokalizacja epizodu krwawienia, <i>Kids B-LONG</i>, liczba epizodów (%)</b>			
Skóra lub błony śluzowe	9 (40,9%*)	3 (7,9%*)	12 (20,0%*)
Mięśnie, stawy lub tkanki miękkie	7 (31,8%*)	33 (86,8%*)	40 (66,7%*)

Oceniany parametr	< 6 lat (n = 15)	6-11 lat (n = 15)	ogółem (n = 30)
Wewnętrzne	6 (27,3%*)	2 (5,3%*)	8 (13,3%*)
<b>Lokalizacja epizodu krwawienia, B-YOND, liczba epizodów (%)</b>			
Stawy (dla n = 13 pacjentów)	-	-	41 (68,3%*)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w badaniu *Kids B-LONG*, 10 (33%) chorych nie doświadczyło żadnych epizodów krwawień, natomiast 19 (63%) chorych nie doświadczyło krwawień do stawów. Autorzy zaznaczyli, że u jednego pacjenta z grupy 6-11 lat występowały krwawienia do stawu łokciowego – pacjent pozostał w badaniu przez około 50 tygodni, ukończył leczenie na dawce 60 IU/kg raz na tydzień, i nie miał żadnego epizodu krwawienia do tego stawu w trakcie badania.

W badaniu *Kids B-LONG* odnotowano łącznie 60 epizodów krwawień u 20 (66,7%) chorych: 38 epizodów wystąpiło u 11 dzieci w wieku 6-11 lat, natomiast pozostałe 22 odnotowano u 9 (60,0%) dzieci poniżej 6 roku życia. Ogółem, największy odsetek epizodów krwawień odnotowano w mięśniach, stawach lub tkankach miękkich – 40 (66,7%), w dalszej kolejności w skórze lub błonach śluzowych – 12 (20,0%), natomiast najmniej stwierdzano epizodów krwotoków wewnętrznych: 8 (13,3%). Wśród dzieci w wieku 6-11 lat ten trend był podobny, natomiast u młodszych pacjentów odsetki krwawień w poszczególnych lokalizacjach były bardziej wyrównane, z przewagą skóry i błon śluzowych jako głównego miejsca krwawienia: 9 (40,9%) epizodów, w porównaniu do 7 (31,8%) w mięśniach, stawach lub tkankach miękkich, oraz 6 (27,3%) epizodów krwotoków wewnętrznych. W badaniu *B-YOND*, w populacji pediatrycznej odnotowano 60 epizodów krwawienia u 17 (73,9%) pacjentów, w tym 41 (68,3%) epizodów krwawień do stawów u 13 (56,5%) pacjentów.

W badaniu *Wang 2018* jedyne informacje odnośnie skuteczności leczenia dzieci w wieku 18 lat lub mniej przedstawiono w kontekście liczby chorych z epizodem krwawienia, oraz liczby epizodów – dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 95. Analiza epizodów krwawień w badaniu *Wang 2018*; Alprolix (rekombinowany czynnik IX - rFIX).

Oceniany parametr	0-2 lat (n = 1)	3-6 lat (n = 1)	7-12 lat (n = 6)	13-18 lat (n = 4)
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	0	1 (100%*)	1 (16,7%*)	2 (50,0%*)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	0	3^	1^^	4^^^

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- ^ wszystkie krwawienia spontaniczne, zlokalizowane w udzie (2) oraz nodze (1);  
 ^^ krwawienie spontaniczne zlokalizowane w nodze;  
 ^^^ wszystkie krwawienia pourazowe, zlokalizowane w kolanie (1) oraz w kostce (3).

Ogółem, w badaniu (w populacji dzieci z hemofilią typu B) odnotowano 8 epizodów krwawień u 4 dzieci: 3 epizody zaobserwowano u 1 (100%) pacjenta w wieku 3-6 lat, 1 epizod u 1 (16,7%) w wieku 7-12 lat, oraz 4 epizody u 2 (50%) chorych w wieku 13-18 lat. U pacjenta z grupy wiekowej 0-2 lat nie odnotowano żadnego przypadku epizodu krwawienia. W przypadku pacjentów z grupy 3-6 lat oraz 7-12 lat, wszystkie epizody miały charakter krwawień spontanicznych, natomiast w grupie starszych dzieci wszystkie obserwowane krwawienia nastąpiły w wyniku urazu.

### 16.3.5.2 Powodzenie leczenia

Informacje o powodzeniu leczenia, wyrażonego przez określenie dawki potrzebnej do zatrzymania epizodu krwawienia przedstawiono w badaniu *Kids B-LONG* – podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 96. Powodzenie leczenia w badaniach *Kids B-LONG* oraz *B-YOND*; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

Oceniany parametr	< 6 lat	6-11 lat	ogółem
<b><i>Kids B-LONG</i></b>			
N	15	15	30
Przeciętna dawka/infuzję potrzebna do zatrzymania epizodu krwawienia, mediana (IQR) [IU/kg]	63,7 (50,7; 95,5)	62,9 (47,2; 106,6)	63,5 (48,9; 99,4)
Całkowita dawka na epizod krwawienia, mediana (IQR) [IU/kg]	65,4 (50,7; 125,0)	89,8 (50,9; 140,9)	68,2 (50,9; 126,2)
Odsetek krwawień zatrzymanych określoną liczbą iniekcji, n (%)	-	-	1 iniekcja: 45/60 (75%) 1 lub 2 iniekcje: 55/60 (92%)
<b><i>B-YOND</i></b>			
N			23
Przeciętna dawka/infuzję potrzebna do zatrzymania epizodu krwawienia, mediana (IQR) [IU/kg]			57,8 (43,2; 74,9)
Odsetek krwawień zatrzymanych określoną liczbą iniekcji, n (%)			1 iniekcja: 80% 1 lub 2 iniekcje: 95%

Wśród wszystkich pacjentów poddanych ocenie w badaniu *Kids B-LONG*, mediana przeciętnej dawki potrzebnej do zatrzymania epizodu krwawienia wyniosła 63,5 (IQR: 48,9; 99,4) IU/kg – mediany te były

zbliżone w poszczególnych grupach wiekowych i wyniosły 63,7 (IQR: 50,7; 95,5) IU/kg wśród dzieci < 6 lat oraz 62,9 (IQR: 47,2; 106,6) w populacji dzieci 6-11 lat. Ogółem, mediana całkowitej dawki przypadającej na epizod krwawienia wyniosła 68,2 (IQR: 50,9; 126,2) IU/kg, i była nieco wyższa w grupie starszych dzieci (6-11 lat): 89,8 (IQR: 50,9; 140,9) IU/kg. W badaniu *B-YOND* mediana dawki rFIXFc potrzebna do zatrzymania epizodu krwawienia wyniosła 57,8 (IQR: 43,2; 74,9).

Autorzy badania *Kids B-LONG* podali, że 75% epizodów krwawień udało się opanować dzięki 1 iniekcji leku (45/60 epizodów), natomiast znaczna większość (55/60, 92%) epizodów krwawienia była zatrzymywana przy mocy 1 lub 2 iniekcji. Jedynie 5 epizodów spontanicznego krwawienia oraz 10 epizodów krwawienia pourazowego wymagało podania więcej niż 1 dawki leku. Dla epizodów krwawienia wymagających dwóch dawek leku, mediana czasu pomiędzy kolejnymi podaniami wyniosła 26,8 (IQR: 23,3; 47,5) godzin. W badaniu *B-YOND* skuteczność iniekcji była podobna – 80% krwawień udało się zatrzymać przy pomocy 1 podania leku, natomiast 95% przy pomocy 1 lub 2 podań leku.

### 16.3.5.3 Odpowiedź hemostatyczna

Pacjenci oceniali samodzielnie swoją odpowiedź na podanie leku i taką ocenę wykonano dla 53/60 (88,3%) pierwszych infuzji – 47 (89%) tych podań zostało ocenionych jako bardzo dobre (ang. *excellent*) lub dobre (ang. *good*). Autorzy nie przedstawili szczegółowej definicji odpowiedzi.

### 16.3.5.4 Podanie okołozabiegowe rFIXFc

W trakcie badania *Kids B-LONG* nie przeprowadzono dużych zabiegów chirurgicznych. Dwóch chorych (6,7%) chorych miało 3 drobne zabiegi chirurgiczne: 1 zaplanowane usunięcie portu dostępu żylnego, oraz usunięcie i wymiana portu dostępu żylnego u 1 pacjenta, oraz zabieg endoskopowy z przeprowadzeniem biopsji żołądka i dwunastnicy u 2 pacjenta. Odpowiedź hemostatyczna została oceniona jako bardzo dobra (ang. *excellent*) dla wszystkich tych 3 procedur.

W badaniu *B-YOND* przeprowadzono tylko jeden duży zabieg chirurgiczny w populacji pediatrycznej – usunięcie migdałków. Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepokojących objawów w okresie pooperacyjnym. Odpowiedź hemostatyczna dla tego zabiegu została oceniona jako bardzo dobra (ang. *excellent*).

### 16.3.5.5 Zużycie leku

Informacje o zużyciu leku w trakcie badania przedstawiono w próbie *Kids B-LONG* i zostały one podsumowane w tabeli poniżej. Autorzy badania zaznaczyli, że mediana czasu pozostawiania pacjentów w

badaniu wyniosła 49,4 (IQR: 47,6; 50,0) tygodni: w podgrupie chorych < 6 lat mediana ta wyniosła 48,0 (IQR: 37,0; 50,0) tygodni, natomiast w podgrupie chorych 6-11 lat 50,0 (IQR: 48,3; 50,5) tygodni. Ogółem, całkowita liczba infuzji w badaniu wyniosła 1464 (661 w grupie < 6 lat oraz 803 w grupie 6-11 lat), natomiast całkowita ekspozycja na rFIXFc wyniosła 26,1 pacjento-lat (12,1 w grupie < 6 lat, 14,0 w grupie 6-11 lat).

Tabela 97. Zużycie leku w badaniu *Kids B-LONG*; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

Oceniany parametr	< 6 lat (n = 15)	6-11 lat (n = 15)	ogółem (n = 30)
Przeciętna tygodniowa dawka profilaktyczna, mediana (IQR) [IU/kg]	59,4 (53,0; 64,8)	57,8 (51,7; 65,0)	58,6 (52,3; 64,8)
Przeciętna tygodniowa dawka profilaktyczna w ciągu ostatnich 3 miesięcy <sup>^</sup> , mediana (IQR) [IU/kg]	60,4 (55,6; 65,2)	61,6 (54,0; 66,7)	61,0 (54,1; 65,9)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> mierzona u 28 chorych, którzy uczestniczyli w badaniu przynajmniej 6 miesięcy.

Mediana przeciętnej tygodniowej dawki preparatu Alprolix stosowanej ogółem u chorych uczestniczących w badaniu *Kids B-LONG* wyniosła 58,6 (IQR: 52,3; 64,8) IU/kg i była zbliżona w obu wyróżnionych podgrupach dzieci: 59,4 (IQR: 53,0; 64,8) IU/kg wśród pacjentów w wieku < 6 lat, oraz 57,8 (IQR: 51,7; 65,0) IU/kg w grupie pacjentów w wieku 6-11 lat. Obliczona przeciętna dawka była zbliżona, gdy wykorzystano dane jedynie z ostatnich 3 miesięcy, co świadczy o stabilności dawkowania ustalonych schematów.

Ogółem, w dodatkowej analizie *post-hoc* odnotowano zmniejszenie mediany dawki leku o 39,4 IU/kg (39%) przy zmianie rFIX na rFIXFc (46,4% zmniejszenie u dzieci < 6 lat, oraz 39% u dzieci 6-11 lat): w populacji dzieci < 6 lat (n = 14) mediana dawki rFIX wyniosła 110,5 (IQR: 62,0; 188,0) IU/kg, natomiast mediana dawki rFIXFc 59,2 (IQR: 53,0; 64,8) IU/kg. Analogiczne dane dla grupy 6-11 lat (n = 13) wyniosły 100,0 (IQR: 68,0; 118,0) IU/kg oraz 60,6 (IQR: 52,3; 65,0) IU/kg. Dane dla 3 pacjentów nie były uwzględniane w analizie *post-hoc*, z uwagi na fakt, że pacjenci ci otrzymywali osoczopochodny FIX przed rozpoczęciem badania – porównanie zmniejszenia dawkowania wykonano jedynie dla rekombinowanych czynników IX.

Autorzy badania *Kids B-LONG* zaznaczyli, że 22/27 (80%) chorych miało również zmniejszenie częstości dawkowania profilaktycznego podczas terapii rFIXFc, w porównaniu do wcześniejszej terapii rFIX. Tylko u 1 chorego zmieniono częstotliwość podawania leku w ciągu badania – ze schematu cotygodniowego na schemat co 5 dni; wszyscy pozostali pacjenci pozostali na cotygodniowym dawkowaniu rFIXFc

(mediana częstości podawania leku w trakcie badania wyniosła 7 dni). W badaniu *B-YOND*, 18/23 (78,3%) pozostało na schemacie cotygodniowego podawania leku, 4 (17,4%) przeszło na profilaktykę indywidualną, natomiast 1 (4,3%) na profilaktykę zmodyfikowaną.

Ogółem, 19/30 (63%) chorych w badaniu Kids *B-LONG* nie miało zmian przypisanej wyjściowo dawki leku, u 9 (30%) konieczna była 1 zmiana dawkowania, natomiast u 2 (7%) – dwie zmiany dawki leku. Wśród pacjentów z koniecznością dostosowania dawki, u większości została ona zwiększona w zakresie 5-20 IU/kg. U jednego pacjenta dawka została zmniejszona o 7 IU/kg, po czym powrócono do dawki wyjściowej. Głównym powodem zmian dawkowania leku były krwawienia (8/12 zmian dawkowania), u 1 chorego zwiększenie dawkowania wynikało z niskiego stężenia „trough” FIX, natomiast 3 miało zmniejszenie dawkowania z innych powodów. W momencie analizy *interim* badania *B-YOND*, około połowa pacjentów populacji pediatrycznej (47,8%) utrzymywała przypisaną dawkę leku, natomiast u 21,7% dawka ta uległa zmniejszeniu. U 30,4% pacjentów populacji pediatrycznej zwiększono podawaną dawkę. Mediana rocznej całkowitej dawki leku wyniosła 3327,9 IU/kg u dzieci < 6 lat, oraz 3313,8 IU/kg u dzieci w wieku 6-11 lat w ramach profilaktyki cotygodniowej. W ramach profilaktyki indywidualnej, mediana rocznej całkowitej dawki leku wyniosła 3698,2 IU/kg.

### 16.3.6 Bezpieczeństwo

Informacje odnośnie bezpieczeństwa stosowania preparatu Alprolix w populacji dzieci odnaleziono w badaniu Kids *B-LONG* oraz jego kontynuacji, próbie *B-YOND*. W pierwszym z tych badań wyniki przedstawiono dla ocenianej populacji ogółem, a także dla podgrup wyróżnionych względem wieku pacjentów (< 6 lat oraz 6-11 lat). Autorzy przedstawili poszczególne zdarzenia niepożądane również w podziale względem nasilenia: łagodne, umiarkowane i zdarzenia o poważnym nasileniu. Autorzy zdefiniowali łagodne zdarzenia niepożądane jako te, których objawy nie wpływały na ogólny komfort pacjenta, ani nie wpływały na jego funkcjonowanie – zdarzenia te nie wymagały stosowania dodatkowego leczenia, ale można je było zastosować na życzenie pacjenta. Umiarkowane zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako te zdarzenia, których objawy były wystarczająco silne by wywołać dyskomfort u pacjenta i wpływać na codzienne funkcjonowanie pacjenta, ale pacjent mógł dalej uczestniczyć w badaniu; zdarzenia te mogły wymagać zastosowania dodatkowego leczenia. Zdarzenia o poważnym nasileniu definiowano jako te, których objawy powodowały znaczny dyskomfort pacjenta, lub uniemożliwiały (lub znacznie ograniczały) codzienne czynności pacjenta, mogły również prowadzić do przerwania leczenia stosowanego w ramach badania, konieczności zastosowania dodatkowego leczenia, lub konieczności zastosowania hospitalizacji pacjenta.

Ocenę bezpieczeństwa w tym badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 98. Zdarzenia niepożądane (występujące u  $\geq 5\%$  chorych) odnotowane w badaniu *Kids B-LONG*; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

AEs	< 6 lat (n = 15)	6-11 lat (n = 15)	ogółem (n = 30)
Jakiegolwiek AEs	12 (80%)	14 (93%)	26 (87%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Umiarkowane: 1 (7%)	Łagodnie: 6 (40%)	Łagodnie: 6 (20%) Umiarkowane: 1 (3%)
Upadki	Łagodnie: 3 (20%) Umiarkowane: 1 (7%)	Łagodnie: 1 (7%) Umiarkowane: 1 (7%)	Łagodnie: 4 (13%) Umiarkowane: 2 (7%)
Urazy głowy	Łagodnie: 2 (13%) Poważne: 1 (7%)	Łagodnie: 1 (7%)	Łagodnie: 3 (10%) Poważne: 1 (3%)
Gorączka	Łagodnie: 3 (20%) Umiarkowane: 1 (7%)	-	Łagodnie: 3 (10%) Umiarkowane: 1 (3%)
Infekcja wirusowa	Łagodnie: 2 (13%) Umiarkowane: 2 (13%)	-	Łagodnie: 2 (7%) Umiarkowane: 2 (7%)
Urazy twarzy	Łagodnie: 1 (7%) Umiarkowane: 1 (7%)	Łagodnie: 1 (7%)	Łagodnie: 2 (7%) Umiarkowane: 1 (3%)
Astma	Umiarkowane: 1 (7%)	Łagodnie: 1 (7%)	Łagodnie: 1 (3%) Umiarkowane: 1 (3%)
Zaparcia	Łagodnie: 2 (13%)	-	Łagodnie: 2 (7%)
Kaszel	Łagodnie: 3 (20%)	-	Łagodnie: 2 (7%)
Podgłośniaowe zapalenie krtani	Łagodnie: 1 (7%) Umiarkowane: 1 (7%)	-	Łagodnie: 1 (3%) Umiarkowane: 1 (3%)
Próchnica zębów	Łagodnie: 2 (13%)	-	Łagodnie: 2 (7%)
Infekcje ucha	Łagodnie: 1 (7%) Poważne: 1 (7%)	-	Łagodnie: 1 (3%) Poważne: 1 (3%)
Ból ucha	Łagodnie: 1 (7%)	Łagodnie: 1 (7%)	Łagodnie: 2 (7%)
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego (ang. <i>gastroenteritis norovirus</i> )	-	Umiarkowane: 2 (13%)	Umiarkowane: 2 (7%)
Ból głowy	-	Łagodnie: 2 (13%)	Łagodnie: 2 (7%)
Zapalenie ucha środkowego	Łagodnie: 2 (13%)	-	Łagodnie: 2 (7%)
Paciorkowcowe zapalenie gardła	Umiarkowane: 1 (7%)	Łagodnie: 1 (7%)	Łagodnie: 1 (3%) Umiarkowane: 1 (3%)
Wysypka	Łagodnie: 2 (13%)	-	Łagodnie: 2 (7%)



AEs	< 6 lat (n = 15)	6-11 lat (n = 15)	ogółem (n = 30)
Alergia sezonowa	łagodnie: 1 (7%)	łagodnie: 1 (7%)	łagodnie: 2 (7%)
Zapalenie migdałków (angina)	łagodnie: 1 (7%)	łagodnie: 1 (7%)	łagodnie: 2 (7%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	łagodnie: 1 (7%)	łagodnie: 1 (7%)	łagodnie: 2 (7%)
Wymioty	łagodnie: 2(13%)	-	łagodnie: 2 (7%)

Ogółem, zdarzenia niepożądane odnotowano u 26 (87%) chorych: 12 (80%) w podgrupie chorych w wieku < 6 lat, oraz 14 (93%) w podgrupie w wieku 6-11 lat. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego, a poważne nasilenie zaobserwowano jedynie w przypadku urazu głowy (1 przypadek u dziecka w wieku < 6 lat) oraz infekcji ucha (również 1 przypadek w grupie < 6 lat). Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (łagodnie u 6 pacjentów i umiarkowane u 1), upadki (łagodnie u 4 i umiarkowane u 2), urazy głowy (łagodnie u 3 i poważne u 1) oraz gorączka (łagodna u 3, umiarkowana u 1). Autorzy podali, że 26 (87%) chorych miało więcej niż 1 zdarzenie niepożądane: 12 (80%) w grupie < 6 lat oraz 14 (93%) w grupie 6-11 lat.

U jednego chorego w wieku 3 lat stwierdzono spadek apetytu, który badacze uznali za AE związane z prowadzonym leczeniem (zdarzenie miało łagodne nasilenie, nie zostało uznane za ciężkie i choć nie ustąpiło do końca badania, nie doprowadziło do zmian w terapii ani jej zaprzestania). U 4 pacjentów (3 w wieku < 6 lat i 1 w wieku 6-11 lat) stwierdzono 11 ciężkich zdarzeń niepożądanych – żadne z nich nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Szczegółowe informacje zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 99. SAEs odnotowane w badaniu *Kids B-LONG*; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

Zdarzenie niepożądane, n (%)	< 6 lat (n = 15)	6-11 lat (n = 15)	Ogółem (populacja dzieci < 12 lat) (n = 30)
≥ 1 SAEs	3 (20,3%)	1 (6,7%)	4 (13,3%)
Upadki	2 (13,3%)	0	2 (6,7%)
Urazy głowy	2 (13,3%)	0	2 (6,7%)
Niedrożność urządzenia	1 (6,7%)	0	1 (3,3%)
Krwotok z owrzodzenia dwunastnicy <sup>^</sup>	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (3,3%)
Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	1 (6,7%)	0	1 (3,3%)

<sup>^</sup> o umiarkowanym nasileniu, niezwiązane ze stosowaniem rFIXFc.

U żadnego pacjenta w próbie *Kids B-LONG* nie stwierdzono inhibitorów (przeciwciał neutralizujących) rFIXFc. Szacowana częstość występowania inhibitorów wyniosła 0% (95% CI: 0,0; 14,3). Nie odnotowano

żadnego przypadku wstrząsu anafilaktycznego, jak i ciężkich reakcji nadwrażliwości na rFIXFc, ani także zdarzeń zakrzepowych i zgonów.

Zdarzenia niepożądane odnotowane w ramach badania *B-YOND*, wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *Kids B-LONG* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 100. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu *B-YOND*; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX).

AEs	Ogółem (populacja dzieci < 12 lat) (n = 23)
Jakiegokolwiek AEs	17 (73,9%)
Jakiegokolwiek SAEs	2 (8,7%)
<b>Poszczególne AEs</b>	
Ból głowy	1 (4,3%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	4 (17,4%)
Upadki	5 (21,7%)
Wymioty	2 (8,7%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	1 (4,3%)
Ból stawów	2 (8,7%)
Krwotok z nosa	2 (8,7%)
Biegunka	2 (8,7%)
Alergia sezonowa	3 (13,0%)
<b>Poszczególne kategorie SAEs</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 (4,3%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (4,3%)

Wśród 23 pacjentów badania *B-YOND*, którzy uprzednio uczestniczyli w próbie *Kids B-LONG*, zdarzenia niepożądane odnotowano u 17 (73,9%) chorych, przy czym ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) stwierdzono jedynie u 2 (8,7%) pacjentów. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w grupie ocenianych chorych były upadki, które stwierdzono u 5 (21,7%) chorych, a w dalszej kolejności zapalenie błony śluzowej nosa i gardła u 4 (17,4%) chorych oraz alergia sezonowa u 3 (13,0%) chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane u 2 chorych należały do kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych u jednego z pacjentów, oraz do kategorii urazów, zatruc i powikłań po zabiegach u drugiego. W badaniu *B-YOND* również nie zaobserwowano rozwoju inhibitorów FIX. W podgrupie pacjentów pediatrycznych nie odnotowano również ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowych oraz zgonów. Żaden z pacjentów nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu zdarzeń

---

niepożądanych, lub został wykluczony z badania z powodu AEs. Autorzy wskazali, że w grupie pacjentów pediatrycznych nie odnotowano zdarzeń w miejscu podania leku.

## 16.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 16.4.1 Skala EQ-5D-5L

Kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire*) składa się z 5 domen, dotyczących mobilności pacjenta, samoobsługi, zwykłych czynności, bólu i dyskomfortu oraz lęku i przygnębienia. W każdej z domen zawarte są podpunkty opisujące stan zdrowia w dniu oceny: brak problemów związanych z ocenianą domeną, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy oraz w odniesieniu do najgorszej oceny, skrajne problemy z podstawowymi czynnościami/skrajny ból i dyskomfort/skrajny lęk i przygnębienie. Dodatkowo, w kwestionariuszu znajduje się skala od 0 do 100, na której pacjent może oznaczyć manualnie (krzyżykiem) stan swojego zdrowia w dniu oceny, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy wynik oceny stanu zdrowia, a 100 – najlepszy możliwy wynik (*EQ-5D-5L 2020*).

### 16.4.2 Kwestionariusz HAEMO-QOL

Kwestionariuszu HAEMO-QOL to modułarny instrument przeznaczony do oceny jakości życia u dzieci z hemofilią. W zależności od wieku pacjenta, stosowane są trzy różne wersje kwestionariusza: dla dzieci 4-7 lat, zawierający 29 elementów, dla dzieci 8-12 zawierająca 84 elementy, oraz dla dzieci i młodzieży w wieku 13-16, zawierająca 91 elementów. Kwestionariusz obejmuje łącznie 11 domen: zdrowie fizyczne, samopoczucie, stosunek do otoczenia, rodzina, przyjaciele, inni ludzie, sport oraz szkoła, ocena leczenia, radzenie sobie z przeciwnościami, spojrzenie na przyszłość, związki (dwie ostatnie pozycje dotyczą wersji kwestionariusza przeznaczonej dla starszych dzieci i młodzieży w wieku 13-16 lat, natomiast radzenie sobie z przeciwnościami nie jest oceniane w najmłodszej grupie chorych). Ocena w poszczególnej domenie była sumowana, a następnie transformowana na skalę 0-100; niższy wynik oznaczał lepszą jakość życia (*von Mackensen 2004, von Mackensen 2017*). W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie domen kwestionariusza i liczby elementów w poszczególnych domenach.

Tabela 101. Domeny oraz liczba elementów kwestionariusza HAEMO-QOL.

Domena	Liczba elementów w domenie w zależności od wersji kwestionariusza		
	4-7 lat	8-12 lat	13-16 lat
zdrowie fizyczne	5	9	9
samopoczucie	3	6	6
stosunek do otoczenia	3	7	7
rodzina	5	11	11

Domena	Liczba elementów w domenie w zależności od wersji kwestionariusza		
	4-7 lat	8-12 lat	13-16 lat
przyjaciele	2	8	8
inni ludzie	5	13	13
sport oraz szkoła	4	11	11
radzenie sobie z przeciwnościami	-	10	10
ocena leczenia	2	9	9
spojrzenie na przyszłość	-	-	4
związki	-	-	3
<b>ogółem:</b>	<b>29</b>	<b>84</b>	<b>91</b>

### 16.4.3 Kwestionariusz HEMO-SATp

Kwestionariusz HEMO-SATp służy do oceny satysfakcji z leczenia hemofilii u pacjentów pediatrycznych wśród ich rodziców. Składa się z 34 elementów zgrupowanych w 6 domenach: łatwość i wygoda prowadzenia terapii, skuteczność, obciążenie, kontakt ze specjalistą, ocena ośrodka, oraz ogólna satysfakcja z leczenia. Wynik jest transformowany na skalę 0-100 i niższy oznacza większą satysfakcję (*Riva 2010, von Mackensen 2017*).

### 16.4.4 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 102. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 16.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),

- o poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 103. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe:  pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć  strategia wyszukiwania  kryteria włączenia i wykluczenia  ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana  plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone



Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę  Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic  1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	<b>RCTs</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	<b>nie-RCT</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *comorbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej kuracji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

## 16.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

<i>Davis 2019</i>	<i>Mancuso 2017</i>	<i>Mannuci 2014</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>		
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>		
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>		
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Uwzględniono jedynie badania III fazy oceniające określone punkty końcowe – uzasadniono, że takie badania podlegają bardziej ścisłym regulacjom i jest bardziej prawdopodobne, że badania III fazy będą podobne pod względem metodyki i rozmiaru prób, oraz podobnej jakości		
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>		
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Przeszukano 2 bazy (Embase, Pubmed), podano strategię wyszukiwania, zakres czasowy, kryteria selekcji badań, informacje o zastosowanych restrykcjach językowych	Przejrano tylko 1 bazę danych oraz <i>rejestr clinicaltrials.gov</i> , nie podano szczegółów selekcji badań	Przejrano tylko 1 bazę danych oraz <i>rejestr clinicaltrials.gov</i> , doniesienia konferencyjne 2 towarzystw, nie podano szczegółów selekcji badań
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>		
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>		
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>		
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>		
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:</b>		
<b><u>dla badań RCT</u></b>		
<b>zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,</b>		
<b><u>dla badań bez randomizacji</u></b>		
<b>czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]</b>		
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]</b>		
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>		
nd.	nd.	nd.

<i>Davis 2019</i>	<i>Mancuso 2017</i>	<i>Mannuci 2014</i>
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i> ) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
nd.	nd.	nd.
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

## 16.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Publikacje przedstawiające ocenę produktu Idelvion (albutrepenonakog alfa, rIX-FP) w populacji dzieci (< 12 roku życia) – badanie *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc* (podgrupa dzieci w wieku > 12 lat), a także próba *Oldenburg 2019*

<b>Kenet 2016</b>	Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, Mancuso M, Curtin J, Voigt C, Li Y, Jacobs I, Santagostino E, Álvarez-Roman M-T, Chan A, Barnes C, Blatny J, Meunier S, Komrska V, Laws H-J, Morfini M, Blazek B. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children: Results of a phase 3 trial. <i>Thromb Haemost</i> 2016; 116(4):659-668
<b>Kenet 2020</b>	Kenet G, Chambost H, Male C, Halimeh S, Lambert T, Li Y, Seifert W, Santagostino E. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. <i>Thromb Haemost</i> 2020
<b>Oldenburg 2019</b>	Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy. <i>Curr Med Res Opin</i> 2020; 36(1):9-15
<b>von Mackensen 2019</b>	von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. <i>Haemophilia</i> 2019; 25(1):45-53
<b>Gill 2019</b>	Gill JC, Roberts J, Li Y, Castaman G. Sustained high trough factor IX activity levels with continued use of rIX-FP in adult and paediatric patients with haemophilia B. <i>Haemophilia</i> 2019; 25(3):e219-e222
<b>Négrier 2016</b>	Négrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, Lopez-Fernandez MF, Mahlangu J, Pabinger I, Li Y, Wolko D, Voigt C, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. <i>Haemophilia</i> 2016; 22(4):e259-e266
<b>Curtin 2020</b>	Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Négrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. <i>Thromb Res</i> 2020; 188:85-89
<b>Escobar 2017 (doniesienie konferencyjne)</b>	Escobar M, Santagostino E, Lessinger C, Shapiro A, Oldenburg J, Pan-Petesh B, Seifert W. Prophylaxis with rIX-FP reduces consumption compared with previous FIX in both adult and pediatric patients. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB952.
<b>Santagostino 2017 (doniesienie konferencyjne)</b>	Santagostino E, Kenet G, Oldenburg J, Chan A, Boggio L, Atisent C, Seifert W. High adherence in adult pediatric patients with haemophilia B receiving prophylaxis with rIX-FP. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1816.

Badania oceniające produkt Idelvion w mieszanej populacji dorosłych oraz dzieci (pacjenci ≥ 12 r. ż.), - publikacje włączone do poszerzonej oceny Idelvionu (badania *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FP* oraz *PROLONG-9FPc* [podgrupa chorych w wieku ≥12 lat])

<b>Martinowitz 2015</b>	Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, Jacobs I, Wuerfel T, Santagostino E. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. <i>Haemophilia</i> 2015; 21(6):784-790
<b>Martinowitz 2013</b>	Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B. <i>Thromb Res</i> 2013; 131 Suppl 2:S11-4

- Santagostino 2016** Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Alvarez-Roman M-T, Voigt C, Blackman N, Jacobs I. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: Results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127(14):1761-1769
- Santagostino 2012** Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 120(12):2405-2411
- Oldenburg 2019** Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy. *Curr Med Res Opin* 2020; 36(1):9-15
- Gill 2019** Gill JC, Roberts J, Li Y, Castaman G. Sustained high trough factor IX activity levels with continued use of rIX-FP in adult and paediatric patients with haemophilia B. *Haemophilia* 2019; 25(3):e219-e222
- Mancuso 2020** Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, Lissitchkov T, Nagao A, Seifert W, Li Y, Santagostino E. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2020
- Négrier 2016** Negrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, Lopez-Fernandez MF, Mahlangu J, Pabinger I, Li Y, Wolko D, Voigt C, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* 2016; 22(4):e259-e266
- Curtin 2020** Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Negrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thromb Res* 2020; 188:85-89
- Escobar 2017 (doniesienie konferencyjne)** Escobar M, Santagostino E, Lessinger C, Shapiro A, Oldenburg J, Pan-Petes B, Seifert W. Prophylaxis with rIX-FP reduces consumption compared with previous FIX in both adult and pediatric patients. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB952.
- Santagostino 2017 (doniesienie konferencyjne)** Santagostino E, Kenet G, Oldenburg J, Chan A, Boggio L, Atisent C, Seifert W. High adherence in adult pediatric patients with haemophilia B receiving prophylaxis with rIX-FP. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1816.

#### Dodatkowe badanie oceniające długo działające preparaty (Idelvion i Alprolix) w populacji mieszanej

- Rampotas 2020** Rampotas A, Desborough MJR, Raza-Burton S, Taylor S, Wilkinson A, Hall GW, Shapiro S, Curry N. A single centre retrospective study of low dose prophylaxis with extended half-life factor IX for severe haemophilia B. *Haemophilia* 2020

#### Badania przedstawiające ocenę produktu rFIX (BeneFIX) w populacji dzieci, uwzględnione celem porównania produktów Idelvion oraz BeneFIX

- Monahan 2010** Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010; 16(3):460-468
- Poon 2002** Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost* 2002; 87(3):431-435
- Roth 2001** Roth DA, Kessler CM, John Pasi K, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: Safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001; 98(13):3600-3606



**Shapiro 2005** Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, John Pasi K, Heisel MA, Blanchette VS, Abshire TC, Hoots WK, Lusher JM, Négrier C, Rothschild C, Roth DA. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005; 105(2):518-525

**Hua 2017** Hua B, Wu R, Sun F, Luo B, Alvey C, LaBadie R R, Qu P R, Korth-Bradley J M, Rendo P. Confirmation of longer FIX activity half-life with prolonged sample collection after single doses of nonacog alfa in patients with haemophilia B. 2017; 117:1052-1057

#### Badania przedstawiające ocenę produktu BAX326 (Rixubis) w populacji dzieci, uwzględnione celem porównania produktów Idelvion oraz Rixubis

**Urański 2015** Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Valenta-Singer B, Abbuehl BE. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia* 2015; 21(2):196-203

#### Badania przedstawiające ocenę produktu rFIX (Alprolix) w populacji dzieci, uwzględnione celem porównania produktów Idelvion oraz Alprolix

**Fischer 2017** Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, Diao L, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(2):e75-e82

**Pasi 2017** Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Nolan B, Perry DJ, Kulkarni R, Ozelo M, Mahlangu J, Shapiro AD, Baker RI, Bennett CM, Barnes C, Oldenburg J, Matsushita T, Yuan H, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G, Mei B. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thromb Haemost* 2017; 117(3):508-518

**Wang 2018** Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia* 2018; 24(3):414-419

## 16.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni

Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. *J Thromb Haemost* 2014; 12(12):2044-2048

Armstrong EP, Malone DC, Krishnan S, Wessler MJ. Adherence to clotting factors among persons with hemophilia A or B. 2015; 20(3):148-153

Berntorp E, Keeling D, Makris M, Tagliaferri A, Male C, Mause-Bunschoten EP, Musso R, Roca CA, Hassoun A, Kollmer C, Charnigo R, Baumann J, Rendo P. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia* 2012; 18(4):503-509

Bjorkman S, Shapiro AD, Berntorp E. Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis. *Haemophilia* 2001; 7(2):133-139

Nieprawidłowa populacja - badanie cross-over, porównanie BeneFIX vs pdFIX, ocena farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki leku; włączano osoby w wieku więcej niż 15 lat, ale tylko 1 osoba miała < 18 lat, pozostałych 8 osób miało ≥ 23 lata

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu (oceniającym różne interwencje) uwzględniono zarówno dzieci, jak i dorosłych i nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci; w badaniu oceniano stosowanie się do zaleceń odnośnie stosowania preparatów czynników krzepnięcia (w tym AlphaNine, Mono-Nine, Immunine, or BeneFIX) bez wyróżnienia poszczególnych preparatów, wśród pacjentów z hemofilią A lub B, bez wyróżnienia osobnych wyników dla tych podtypów

Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające BeneFIX w populacji chorych w różnym wieku, obejmującej dzieci oraz dorosłych, brak osobnych wyników w populacji dzieci.

Nieprawidłowy rodzaj badania – publikacja prezentująca wtórne obliczenia parametrów farmakokinetycznych na podstawie danych zebranych w ramach badania White 1998 – w publikacji tej nieznaną jest ciężkość hemofilii, ponadto występuje niezgodność liczby pacjentów (w publikacji White 1998

Bjorkman S. Comparative pharmacokinetics of factor VIII and recombinant factor IX: for which coagulation factors should half-life change with age?. *Haemophilia* 2013; 19(6):882-886

Bjorkman S. Population pharmacokinetics of recombinant factor IX: implications for dose tailoring. *Haemophilia* 2013; 19(5):753-757

Carcao M, Kearney S, Santagostino E, Oyesiku JOO, Young NL, Meunier J, Hoxer CS, Zhang C, Blanchette VS. Insight into health-related quality of life of young children with haemophilia B treated with long-acting nonacog beta pegol recombinant factor IX. *Haemophilia* 2017; 23(3):e222-e224

Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, Persson P, Rangarajan S, Santagostino E. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. *J Thromb Haemost* 2016; 14(8):1521-1529

Chang H-H, Yang Y-L, Hung M-H, Tasy W, Shen M-C. Pharmacokinetic study of recombinant human factor IX in previously treated patients with hemophilia B in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2007; 106(4):281-287

Chowdary P, Dasani H, Jones JA, Loran CM, Eldridge A, Hughes S, Collins PW. Recombinant factor IX (BeneFix) by adjusted continuous infusion: a study of stability, sterility and clinical experience. *Haemophilia* 2001; 7(2):140-145

Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia* 2016; 22(4):e267-74

Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, Gursel T, Mahlangu J, Matsushita T, Mauser-Bunschoten EP, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014; 124(26):3880-3886

Ekezie BF, Sridhar G, Ovanesov MV, Forshee RA, Izurieta HS, Selvam N, Parunov LA, Jain N, Mintz PD, Epstein JS, Anderson SA, Menis MD. Clotting factor product administration and same-day occurrence of thrombotic events, as recorded in a large healthcare database during 2008-2013. *J Thromb Haemost* 2015; 13(12):2168-2179

Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, Giangrande P, Giermasz A, Mancuso ME, Serban M, et al. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia* 2017; 23(1):67-76

Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, Garly ML, Meldgaard RM, Persson P, Klamroth R. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion

uwzględniono 11 chorych, natomiast w publikacji *Bjorkman 2001* opisano wyniki 56 chorych).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena farmakokinetyki, wyniki przedstawione łącznie dla czynnika IX i VIII

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena farmakokinetyki, wyniki przedstawione łącznie dla czynnika IX i VIII

Nieprawidłowa interwencja - ocena produktu N9-GP (nonacog beta pegol) w populacji dzieci chorych na hemofilię B

Nieprawidłowa interwencja - ocena produktu N9-GP (nonacog beta pegol) w populacji dzieci chorych na hemofilię B, chłopcy  $\leq 12$  lat, wcześniej leczenia (badanie paradigmTM5)

Nieodpowiednia populacja – w badaniu przeprowadzono ocenę farmakokinetyki rFIX (BeneFIX) wśród 10 chorych z hemofilią typu B w wieku 15,5-47,0 lat, brak wyników dla podgrupy chorych  $\leq 18$  r. ż.

Nieodpowiednia populacja – badanie dotyczące preparatu BeneFIX stosowanego okołooperacyjnie, nie przedstawiono informacji o wieku uwzględnianych pacjentów.

Nieprawidłowa interwencja - ocena produktu N9-GP (nonacog beta pegol) w populacji chorych na hemofilię B, w wieku 13-70 lat, wcześniej leczonych (badanie paradigmTM2 i paradigmTM4, NCT01333111 i NCT01395810)

Nieprawidłowa interwencja - ocena produktu N9-GP (nonacog beta pegol) w populacji chorych na hemofilię B, w wieku 13-70 lat, wcześniej leczonych (badanie paradigmTM5, NCT01395810)

Nieprawidłowa populacja – retrospektywne badanie kohortowe na podstawie bazy danych HealthCore's Integrated Research Database (HIRDSM), analiza dotyczy oceny bezpieczeństwa różnych czynników krzepnięcia, przedstawiono analizę dla poszczególnych czynników w obrębie całej populacji (bez wyróżnienia konkretnej jednostki chorobowej), z kolei wyniki w podgrupach wiekowych zaprezentowano dla wszystkich produktów łącznie

Nieprawidłowa interwencja - ocena produktu N9-GP (nonacog beta pegol) w populacji chorych na hemofilię B, w wieku 13-70 lat, wcześniej leczonych, podanie okołooperacyjne, pacjenci z badania paradigmTM2 lub jego fazy wydłużonej paradigmTM4, NCT01386528

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniono nonacog beta pegol (preparat REFIXIA/REBINYN), który nie był uwzględniany jako interwencja lub komparator w niniejszej analizie, ponadto uwzględniono dorosłych chorych w wieku 18-70 lat

protein: A randomized trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(2):268-276

Fukutake K, Taki M, Matsushita T, Sakai M, Takata A, Yamaguchi H, Karumori T. Postmarketing safety and effectiveness of recombinant factor IX (nonacog alfa) in Japanese patients with haemophilia B. *Haemophilia* 2019; 25(4):e247-e256

Kavakli K, Smith L, Kulczkowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fui-man J, Zupancic-Salek S, Abdul Karim F, Rendo P. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2016; 22(3):381-388

Khair K, Pollard D, Harrison C, Hook S, O'Driscoll M, Holland M. How Patients view Extended half-life products: Impressions from real-world experience (The HOPE study). *Haemophilia* 2019; 25(5):814-820

Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B, DiMichele D, Kleinert D, Ewenstein B, Sweeney C, Hofstra T, Miller R, Hoots WK, Cantini M, Hutter J, Damiano ML, Owens M, Joist JH, Spath M, Kessler C, Francis C, Watkinson K, Leissing C, Horman E, Wulff K, deKernion C, Lusher J, Cygan ML, Nuss R, Giambartolomei S, Seremetis S, Orellana V, Sexauer C, Kiplinger F, Tebbi C, Shepperd B. Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia* 2003; 9(3):279-284

Kleiboer B, Nielsen B, Ma AD, Abajas Y, Monroe DM, Key NS. Excessive breakthrough bleeding in haemophilia B patients on factor IX-albumin fusion protein prophylactic therapy: A single centre case series. *Haemophilia* 2020; 26(1):e23-e25

Korth-Bradley JM, Rendo P, Smith L, Altisent C. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Nonacog Alfa in Previously Treated Patients with Moderately Severe to Severe Hemophilia B. *Clin Ther* 2016; 38(4):936-944

Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2007; 13(3):233-243

Lambert T, Rothschild C, Volot F, Borel-Derlon A, Trossaert M, Claeysens-Donadel S, Attal S. A national French noninterventional study to assess the long-term safety and efficacy of reformulated nonacog alfa. *Transfusion* 2017; 57(4):1066-1071

Lissitchkov T, Matysiak M, Zavilka K, Laguna P, Gercheva L, Antonov A, Moret A, Caunedo P, Aznar JA, Woodward MK, Paez A. Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine(R)) and a recombinant factor IX (BeneFIX(R)) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2013; 19(5):674-678

Martinowitz U, Shapiro A, Quon DV, Escobar M, Kempton C, Collins PW, Chowdary P, Makris M, Mannucci PM, Morfini M, et al. Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: repeat

Nieodpowiednia populacja - w badaniu dotyczącym komparatora (BeneFIX) uwzględniono zarówno dzieci, jak i dorosłych i nie przedstawiono osobnych wyników oceny farmakokinetyki, skuteczności lub bezpieczeństwa dla populacji dzieci; badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo preparatu BeneFIX wśród japońskiej populacji (pacjenci w wieku od 1 miesiąca do 74 lat)

Nieodpowiednia populacja – ocena preparatu BeneFIX podawano na żądanie lub profilaktycznie, mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające preferencje pacjentów odnośnie grupy produktów -czynników krzepnięcia krwi o przedłużonym czasie działania; w grupie ocenianych chorych uwzględniono jedynie 2 pacjentów z hemofilią typu B: jeden z nich otrzymywał produkt Idelvion, a drugi - Alprolix.

Nieodpowiednia populacja – ocena farmakokinetyczna wykonana w mieszanej populacji chorych (dorośli oraz dzieci), brak wyróżnionych wyników dla chorych ≤ 18 r. ż.

Nieodpowiednia populacja - badanie opisuje 3 przypadki dorosłych chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne preparatem Idelvion, u których odnotowano krwawienia pomimo profilaktyki (tzw. "breakthrough")

Nieodpowiednia populacja - ocena preparatu BeneFIX, mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.

Nieodpowiednia populacja - ocena nowej formuły preparatu BeneFIX (*reformulated*), mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci

Nieodpowiednia populacja - ocena nowej formuły preparatu BeneFIX (*reformulated*), mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.

Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające BeneFIX w populacji chorych w różnym wieku, obejmującej dzieci oraz dorosłych, brak osobnych wyników w populacji dzieci.

Nieprawidłowa populacja - ocena produktu Ixinity (IB1001) 75+5 IU/kg pojedyncza dawka w porównaniu do pojedynczej dawki produktu BeneFIX, potem profilaktyka produktem Ixinity przez 4-18 mies., populacja chorych na hemofilię B, w wieku

- pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis. *Haemophilia* 2012; 18(6):881-887
- Morfini M, Dragani A, Paladino E, Radossi P, Di Minno G, Mazzucconi MG, Rossetti G, Barillari G, Napolitano M, Tagariello G. Correlation between FIX genotype and pharmacokinetics of Nonacog alpha according to a multicentre Italian study. *Haemophilia* 2016; 22(4):537-542
- Négrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 2011; 118(10):2695-2701
- Négrier C, Young G, Abdul Karim F, Collins PW, Hanabusa H, Colberg T, Goldman B, Walsh CE. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials. *Haemophilia* 2016; 22(4):507-513
- Panicker J, Warriar I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9(3):272-278
- Polack B, Calvez T, Chambost H, Rothschild C, Goudemand J, Claeysens S, Borel-Derlon A, Bardoulat I, Maurel F, Woronoff-Lemsi MC. EQOFIX: a combined economic and quality-of-life study of hemophilia B treatments in France. *Transfusion* 2015; 55(7):1787-1797
- Powell J, Shapiro A, Ragni M, Négrier C, Windyga J, Ozelo M, Pasi J, Baker R, Potts J, Li S, Mei B, Pierce GF, Robinson B. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br J Haematol* 2015; 168(1):113-123
- Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, Mahlangu JN, Ozelo MC, Peerlinck K, Pasi J, Perry D, Ragni MV, Wang X, Jiang H, Li S, Cristiano LM, Innes A, Nugent K, Brennan A, Luk A, Allen G, Pierce GF, Robinson B. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol* 2015; 168(1):124-134
- Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan GC, Novitzky N, Wong RS, Krassova S, Allen G, Jiang H, Innes A, Li S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Nugent K, Vigliani G, Brennan A, Luk A, Pierce GF. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369(24):2313-2323
- Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL, Laurian Y, Ludlam CA, Thomas A, Lusher JM, Lee C, Philipp C, Ragni MV, Roth D, Shapiro A, Thompson A, Vermeulen J, White G, Magill M, Dubois D, Rodriguez D, McCarthy K, Rup B, Kaye J. Use of recombinant factor IX in subjects with  $\geq 12$  lat, mediana 30 lat (zakres: 15-64), wcześniej leczonych, brak wyników dla produktu BeneFIX w podgrupie dzieci ( $\leq 18$  r. ż.)
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające BeneFIX w populacji chorych w różnym wieku, obejmującej dzieci oraz dorosłych, brak osobnych wyników w populacji dzieci.
- Nieprawidłowa interwencja - ocena produktu N9-GP (nonacog beta pegol) w populacji chorych na hemofilię B, o medianie wieku 30 lat (zakres: 21-55), wcześniej leczonych, pojedyncza dawka
- Nieprawidłowa interwencja - ocena produktu N9-GP (nonacog beta pegol) w populacji chorych na hemofilię B, o średniej wieku ok. 30 lat, wcześniej leczonych, ocena krwawienia do stawów (NCT00956345, post hoc do paradigmTM2 NCT01333111; paradigmTM4, NCT01395810)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu opisano ogólnie 25 pacjentów otrzymujących profilaktykę czynnikami krzepnięcia krwi, spośród ocenianych pacjentów, hemofilię typu B miały jedynie 3 osoby i nie przedstawiono dla nich osobnych wyników (2 z nich otrzymywało preparat BeneFIX, jeden preparat Mononine)
- Nieodpowiednia interwencja – kilka różnych rFIX łącznie, brak wyników dla jednego leku
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające preparat Alprolix (uwzględniany jako komparator w niniejszej analizie) w populacji mieszanej dzieci i dorosłych (badanie B-LONG)
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające preparat Alprolix (uwzględniany jako komparator w niniejszej analizie) w populacji mieszanej dzieci i dorosłych (badanie B-LONG)
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające preparat Alprolix (uwzględniany jako komparator w niniejszej analizie) w populacji mieszanej dzieci i dorosłych (badanie B-LONG)
- Nieodpowiednia populacja - ocena rekombinowanego czynnika IX podawanego okofooperacyjnie, mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.

haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia* 2002; 8(2):91-97

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

Rendo P, Lamb J, Smith L, Fuiman J, Korth-Bradley JM. Thrombogenicity evaluation in 221 patients with haemophilia B treated with nonacog alfa. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29(1):81-86

Rocca A, Pizzinelli S, Oliovecchio E, Santagostino E, Rocino A, Iorio A. Replacement therapy with recombinant factor IX. A multicentre evaluation of current dosing practices in Italy. *Blood Transfus* 2011; 9(1):60-69

Santagostino E. PROLONG-9FP clinical development program--phase I results of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP). *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 2:S7-10

Shafer F, Smith L, Vendetti N, Rendo P, Carr M. Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy. *Haemophilia* 2014; 20(3):349-353

Shapiro AD, Pasi KJ, Ozelo MC, Kulkarni R, Barnowski C, Windling B, Szamosi J, Lethagen S. Extending recombinant factor IX Fc fusion protein dosing interval to 14 or more days in patients with hemophilia B. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(1):109-113

Solano Trujillo MH, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas JL, Perina FG, Urasinski T, Oh M, Knowlton WB, Valenta-Singer B, et al. Safe switching from a pdFIX (Immunine®) to a rFIX (Bax326). *Haemophilia* 2014; 20(5):674-681

Suzuki N, Takedani H, Hirakawa A, Ushijima Y, Matsushita T. The features of clearance in recombinant factor IX (BeneFIX((R))). *Haemophilia* 2015; 21(5):702-707

Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WHO, Kearney S, Matsushita T, Négrier C, Oldenburg J, Santagostino E, Young G. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia* 2017; 23(4):547-555

Uprichard J, Adamidou D, Goddard NJ, Mann HA, Yee TT. Factor IX replacement to cover total knee replacement surgery in haemophilia B: a single-centre experience, 2000-2010. *Haemophilia* 2012; 18(1):46-49

Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014; 20(3):398-406

Nieodpowiednia populacja - ocena rekombinowanego czynnika IX, mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.

Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza ryzyka wystąpienia zakrzepów podczas stosowania preparatu BeneFIX w połączonej populacji z 8 badań dotyczących tego preparatu - część z tych badań spełniająca kryteria przyjęte w niniejszej analizie została włączona oraz opisana; ogółem w publikacji przedstawiono wyniki dla całej analizowanej populacji, bez wyróżnienia podgrupy dzieci

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena „współczynnika konwersji” dawki leku przy przechodzeniu z pdFIX na rFIX (nie sprecyzowano rodzaju rFIX) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech.

Opracowanie wtórne, autorka opisuje proces rozwoju rIX-FP oraz podsumowuje dane z badania I fazy (PROLONG-9FP), które zostało opisane w osobnych publikacjach uwzględnionych w niniejszym raporcie.

Nieodpowiednia populacja – ocena preparatu BeneFIX, mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.

Nieodpowiednia populacja - w publikacji opisano analizę możliwości zmiany schematu dawkowania preparatu Alprolix w populacji uczestniczącej w badaniach *B-LONG* oraz *B-YOND* - przedstawiono wyniki dla mieszanej populacji dzieci oraz dorosłych, bez wyróżnienia podgrupy dzieci

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie oparte na wynikach próby Urasinski 2015, uwzględnianej w niniejszym raporcie

Nieodpowiednia populacja – badanie w populacji osób dorosłych

Nieodpowiednia interwencja – ocena preparatu N9-GP, nie uwzględnianego w niniejszej analizie.

Nieodpowiednia populacja - badanie w populacji osób dorosłych

Nieodpowiednia populacja - ocena preparatu BeneFIX, mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.

Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE, Ramirez JH. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. <i>Haemophilia</i> 2014; 20(3):362-368	Nieodpowiednia populacja - badanie w populacji osób dorosłych
Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M, Fritsch S, Wong WY, Pavlova BG, Abbuehl BE. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. <i>Haemophilia</i> 2014; 20(5):651-658	Nieodpowiednia populacja - mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.
Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, Oh M-S, Chapman M, Fritsch S, Pavlova BG, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B. <i>Haemophilia</i> 2013; 20(1):15-24	Nieodpowiednia populacja - mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.
Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, Pierce GF, Mei B, Mahlangu J, von Mackensen S. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. <i>Haemophilia</i> 2016; 22(6):866-872	Nieodpowiednia populacja - w publikacji opisano ocenę jakości życia pacjentów otrzymujących preparat Alprolix w populacji uczestniczącej w badaniach A-LONG oraz B-LONG - przedstawiono wyniki jedynie dla podgrupy dorosłych chorych
Yang R, Zhao Y, Wang X, Sun J, Jin J, Wu D, Charnigo R, O'Brien A, Zhong Z, Rendo P. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with haemophilia B. <i>Haemophilia</i> 2012; 18(5):e374-8	Nieodpowiednia populacja - ocena preparatu BeneFIX, mieszana populacja dorosłych oraz dzieci bez osobnych wyników w podgrupie dzieci.
Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, Mahlangu J, Mauser-Bunschoten EP, Négrier C, Oldenburg J, Patoroglu T, Santagostino E, Tehranchi R, Zak M, Karim FA. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm4). <i>Thromb Res</i> 2016; 141:69-76	Nieprawidłowa interwencja - ocena produktu N9-GP (nonacog beta pegol) w populacji chorych na hemofilię B, w wieku 13-70 lat, wcześniej leczonych (badanie paradigmTM4, NCT01395810, faza wydłużona)
Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, Jacobs I, Santagostino E, Voigt C, Feussner A, Morfini M, Sidhu J. Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B. <i>J Thromb Haemost</i> 2016; 14(11):2132-2140	Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji opisano model farmakokinetyczny dla leku Idelvion, opracowany na podstawie wyników 4 poprzednich badań, wykorzystany następnie do symulacji farmakokinetyki różnych dawek Idelvionu

## 16.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

<b>Davis 2019</b>	Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of haemophilia B in comparison with rIX-FP. <i>J Med Econ</i> 2019; 22(10):1014-1021
<b>Mancuso 2017</b>	Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. <i>J Clin Med</i> 2017; 6(4)
<b>Mannucci 2014</b>	Mannucci PM, Franchini M. Emerging drugs for haemophilia B. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> 2014; 19(3):407-414

## 16.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. <i>Expert Rev Hematol</i> 2018; 11(8):673-683	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje korzyści wynikające ze stosowania profilaktyki czynnikami krzepnięcia krwi u chorych na hemofilię typu B, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny (w tym nie przedstawiono żadnych informacji o ewentualnej strategii wyszukiwania)
Djambas Khayat C. Once-weekly prophylactic dosing of recombinant factor IX improves adherence in hemophilia B. <i>J Blood Med</i> 2016; 7:275-282	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zagadnienie zwiększenia stosowania się pacjentów do zalecanego leczenia profilaktycznego (ang. <i>adherence</i> ) przy wprowadzeniu rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi podawanych co tydzień; nie przedstawiono żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować ten przegląd jako systematyczny (brak informacji o procesie wyszukiwania)
Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C. Haemophilia B: Current pharmacotherapy and future directions. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2012; 13(14):2053-2063	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje obecnie (stan na 2012 rok) stosowane schematy leczenia w terapii hemofilii typu B oraz dyskutuje kierunki badań nad nowymi lekami, ale nie przedstawiono w niej informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C. Treatment of hemophilia B: Focus on recombinant factor IX. <i>Biol Targets Ther</i> 2013; 7(1):33-38	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia omówienie rekombinowanych czynników IX krzepnięcia krwi, opisana jako " <i>narrative review</i> ", nie przedstawiono informacji o zastosowanej strategii wyszukiwania.
Iorio A, Fischer K, Blanchette V, Rangarajan S, Young G, Morfini M. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. <i>Thromb Haemost</i> 2017; 117(6):1023-1030	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie dyskutujące sposoby dostosowywania terapii czynnikami krzepnięcia krwi w leczeniu hemofilii typu B - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Iorio A, Krishnan S, Myren KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, Karner P. Continuous prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption. <i>J Med Econ</i> 2017; 20(4):337-344	Brak poszukiwanej interwencji - przegląd systematyczny oceniający profilaktykę hemofilii B przy użyciu rekombinowanego czynnika IX - Alprolixu.
Jaffray J, Young G. Recent trial results in recombinant coagulation factors for the treatment of hemophilia B. <i>Clin Invest</i> 2015; 5(2):205-216	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja ostatnie badania dotyczące rekombinowanych czynników IX krzepnięcia krwi stosowanych w leczeniu hemofilii typu B; nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania ani żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny
Lyseng-Williamson KA. Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion((R))): A Review of Its Use in Haemophilia B. <i>Drugs</i> 2017; 77(1):97-106	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje aktualną praktykę związaną ze stosowaniem czynnika IX krzepnięcia krwi w hemofilii typu "B"; publikację opisano jako " <i>narrative review</i> " i nie przedstawiono szczegółów procesu wyszukiwania danych

Monahan PE, Di Paola J. Recombinant factor IX for clinical and research use. <i>Semin Thromb Hemost</i> 2010; 36(5):498-509	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje ogólnie rekombinowane czynniki IX krzepnięcia krwi; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu
Morfini M. Pharmacokinetic drug evaluation of albutrepenonacog alfa (CSL654) for the treatment of hemophilia. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> 2016; 12(11):1359-1365	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje przedkliniczne oraz kliniczne dane dotyczące Idelvionu, nie przedstawiono jednak strategii wyszukiwania ani żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny
Nazeef M, Sheehan JP. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. <i>J Blood Med</i> 2016; 7:27-38	Brak znamion przeglądu systematycznego - przegląd nowych preparatów pojawiających się w leczeniu hemofilii typu B o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego - nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Rendo P, Smith L, Lee HY, Shafer F. Nonacog alfa: an analysis of safety data from six prospective clinical studies in different patient populations with haemophilia B treated with different therapeutic modalities. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> 2015; 26(8):912-918	Brak znamion przeglądu systematycznego - połączone wyniki 6 badań w celu oceny bezpieczeństwa preparatu Idelvion; nie przedstawiono informacji o strategii wyszukiwania ani żadnych danych pozwalających zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny
Santagostino E. Transforming the treatment for hemophilia B patients: update on the clinical development of recombinant fusion protein linking recombinant coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP). <i>Thromb Res</i> 2016; 141 Suppl 3:S5-8	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja prezentuje opis aktualnego statusu klinicznego preparatu Idelvion; nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować ją jako przegląd systematyczny
Turecek PL, Abbuhl B, Tangada SD, Chapman M, Gritsch H, Rotensteiner H, Schrenk G, Mitterer A, Dietrich B, Hollriegl W, Schiviz A, Horling F, Reipert BM, Muchitsch EM, Pavlova BG, Scheiflinger F. Nonacog gamma, a novel recombinant factor IX with low factor IXa content for treatment and prophylaxis of bleeding episodes. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> 2015; 8(2):163-177	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja oceniająca profilaktykę hemofilii B przy użyciu rekombinowanego czynnika IX - Rixubis.
Windyga J, Abbuehl BE, Hafeman AE. BAX326 (recombinant coagulation factor IX) for the treatment and prophylaxis of hemophilia B. <i>Expert Rev Hematol</i> 2014; 7(3):333-342	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja oceniająca profilaktykę hemofilii B przy użyciu rekombinowanego czynnika IX - Rixubis
Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. <i>Ther Adv Hematol</i> 2014; 5(5):168-180	Brak poszukiwanej interwencji - przegląd systematyczny oceniający profilaktykę hemofilii B przy użyciu rekombinowanego czynnika IX - Rixubis



## 16.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 20 marca 2020 roku.

Tabela 104. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	albutrepenonacog[all] OR idelvion[all] OR rIX-FP[all] OR CSL654[all]	39
2	("albumin fusion protein"[all] OR "recombinant albumin"[all]) AND (factor IX[all] OR FIX[all])	23
3	nonacog[all] OR BeneFIX[all] OR Rixubis[all]	88
4	recombinant factor IX"[all] OR rFIX[all]	248
5	(eftrenonacog[all] OR alprolix[all] OR rFIXFc[all])	43
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	305

Tabela 105. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(albutrepenonacog OR idelvion OR 'rix-fp' OR csl654) AND [embase]/lim	204
2	('albumin fusion protein' OR 'recombinant albumin') AND (factor AND ix OR fix) AND [embase]/lim	69
3	(nonacog OR benefix OR rixubis) AND [embase]/lim	602
4	('recombinant factor ix' OR rfix) AND [embase]/lim	682
5	(eftrenonacog OR alprolix OR rfixfc) AND [embase]/lim	265
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1213

Tabela 106. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	albutrepenonacog OR idelvion OR rIX-FP OR CSL654	6
2	("albumin fusion protein" or "recombinant albumin") and (factor IX or FIX)	3
3	nonacog or BeneFIX or Rixubis	56
4	"recombinant factor IX" or rFIX	67
5	eftrenonacog OR alprolix OR rfixfc	17
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	101

## 16.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 16.11.1 Badania oceniające produkt Idelvion

Tabela 107. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROLONG-9FP* (populacja dzieci).

*PROLONG-9FP* (publikacje *Kenet 2016; Gill 2019, von Mackensen 2019; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01662531*)

Metodyka				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia			
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB	
Liczba ośrodków	17 w 10 krajach	Sponsor	CSL Behring	
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ skryning: 1 miesiąc</li> <li>▪ leczenie: minimum 12 miesięcy, do 18 miesięcy</li> </ul>			
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Wielkość próby ustalona na podstawie rekomendacji, z uwagi na rzadkość choroby</p> <p>Przyjęto poziom istotności <math>p = 0,05</math></p>			
Interwencja i komparatory				
<p>W badaniu obecna 1 grupa otrzymująca cotygodniową profilaktykę rIX-FP w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza.</p> <p>Dodatkowo, w przypadku epizodu krwawienia stosowano dodatkowe podanie rIX-FP w dawce ustalonej indywidualnie, minimalnie 35 IU/kg.</p> <p>W obu przypadkach (profilaktyka oraz epizod krwawienia) lek był podawany w domu, przez pacjenta lub jego opiekuna.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>				
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chłopcy w wieku 0-11 lat</li> <li>▪ Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl)</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie produktami FIX:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 150 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku 6-11 lat</li> <li>▪ &gt; 50 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku &lt; 6 lat</li> </ul> </li> <li>▪ Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX w trakcie skryningu lub w wywiadzie (osobistym/rodzinnym)</li> </ul>			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uczulenie na jakikolwiek produkt FIX lub białka chomika</li> <li>▪ Aktywna terapia lekiem wpływającym na układ odpornościowy</li> <li>▪ Liczba komórek CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Aktywność AST lub ALT &gt; 5-krotności górnej granicy normy</li> </ul>			
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Tygodniowe zużycie przy wcześniejszej terapii, średnia (SD) [IU/kg]
Populacja badania ogółem	27	5,9 (2,93)	rFIX: 21 (77,8%) pdFIX: 6 (22,2%)	107,1 (93,34)
Przeptyw chorych	<p>Skryningowi poddano 29 pacjentów, spośród których 2 nie spełniło kryteriów włączenia i zostali wykluczeni. Pozostałych 27 chorych rozpoczęło leczenie, żaden z nich nie zakończył przedwcześnie badania.</p> <p>Z analizy farmakokinetycznej w publikacji <i>Gill 2019</i> wyłączone 2 pacjentów.</p>			

**PROLONG-9FP** (publikacje *Kenet 2016; Gill 2019, von Mackensen 2019; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01662531*)

### Wyniki

**Ocena farmakokinetyczna w całej populacji badania, rIX-FP (n = 27) vs FIX (n = 17), średnia (% współczynnik zmienności):**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,01 (22,5) vs 0,738 (26,8)
- AUC [IU×h/dl]: 4894 (32,0) vs 888 (46,9)
- t<sub>1/2</sub> [h]: 91,4 (17,5) vs 18,6 (33,0)
- CL [ml/h/kg]: 1,112 (28,2) vs 6401 (33,5)
- V<sub>ss</sub> [dl/kg]: 1,362 (21,8) vs 1577 (24,7)
- MRT [h]: 126,5 (17,1) vs 26,3 (31,4)

**Ocena aktywności FIX po podaniu rIX-FP:**

	25-40 IU/kg	35-50 IU/kg	40-55 IU/kg	Wszystkie dawki
<b>Aktywność FIX w stanie równowagi (steady-state; %)</b>				
Liczba chorych (liczba pomiarów)	6 (13)	16 (27)	17 (30)	23 (55)
Średnia (SD)	11,02 (4,09)	12,80 (4,17)	12,59 (4,27)	12,15 (4,15)
Mediana (zakres)	11,50 (3,2-17,5)	13,10 (5,0-24,1)	12,60 (5,0-24,1)	12,90 (0,7-24,1)
<b>Najniższa aktywność FIX (trough; %)</b>				
Liczba chorych (liczba pomiarów)	8 (18)	19 (41)	19 (43)	25 (74)
Średnia (SD)	10,39 (4,12)	12,40 (4,36)	12,57 (4,41)	12,11 (4,40)
Mediana (zakres)	10,50 (3,2-17,5)	11,70 (5,0-24,1)	12,10 (5,0-24,1)	12,30 (0,7-24,1)

Dla wszystkich dawek odnotowano, że 97,9% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie > 5%.

**Ocena skuteczności klinicznej:**

Odsetek chorych z ≥ 1 epizodem krwawienia: 13 (48,1%)

Roczna częstość krwawień (ABR) (95% CI); mediana liczby epizodów (IQR):

- AsBR: 0,56 (0,32; 1,00); 0,00 (0,00; 0,91)
- ABR do stawów: 1,44 (0,89; 2,33) ; 0,99 (0,00; 2,33)
- ABR ogółem: 3,69 (2,65; 5,13) ; 3,12 (0,91; 5,91)

Prawdopodobieństwo sukcesu leczenia, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP było wysokie i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0; 99,0).

Odpowiedź hemostatyczna w większości epizodów krwawień była bardzo dobra (75%) lub dobra (21,1%) w całej ocenianej populacji.

Mediana okresu leczenia (IQR) [dni]: 382 (330,0; 469,0).

**Podanie okołozabiegowe:** 2 (7,4%) pacjentów miało zabieg chirurgiczny celem ekstrakcji zębów. Pacjenci otrzymali przed nim pojedynczą dawkę 40-50 IU/kg rIX-FP, nie potrzebowali kolejnych dawek w trakcie zabiegu, a po zabiegu wrócili do cotygodniowej profilaktyki rIX-FP (w dawce 50-60 IU/kg) w ciągu tygodnia. U jednego pacjenta, po zabiegu zastosowano dawkę podtrzymującą rIX-FP 32 IU/kg w piątym dniu po ekstrakcji. Po zabiegu nie odnotowano żadnych krwiaków lub krwawień, a leczenie było ocenione jako dobre lub bardzo dobre.

**Ocena jakości życia w formularzu Haemo-QoL:**

Kategoria	Grupa wiekowa I (4-7 lat), średnia (SD)	Grupa wiekowa II (8-12 lat), średnia (SD)
-----------	---	---

**PROLONG-9FP (publikacje Kenet 2016; Gill 2019, von Mackensen 2019; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01662531)**

	Wynik oceny początkowej, n = 12	Wynik oceny końcowej, n = 10	Zmiana od oceny początkowej, n = 10	Wynik oceny początkowej, n = 8	Wynik oceny końcowej, n = 7	Zmiana od oceny początkowej, n = 7
Zdrowie fizyczne	21,9 (19,31)	8,8 (15,65)	-11,3 (19,94)	23,2 (17,81)	12,8 (12,35)	-11,7 (23,30)
Odczucia	13,9 (19,89)	25,0 (27,50)	8,3 (26,35)	24,6 (33,03)	12,1 (8,09)	-15,0 (33,91)
Postrzeganie samego siebie	10,4 (16,71)	10,0 (24,15)	0 (31,18)	22,7 (21,77)	10,9 (8,27)	-10,1 (20,01)
Rodzina	26,1 (20,50)	27,5 (20,24)	2,5 (24,86)	39,4 (21,29)	23,2 (22,85)	-13,9 (22,07)
Przyjaciele	12,5 (22,61)	10,0 (21,08)	-5,0 (36,89)	43,8 (33,07)	38,4 (31,75)	0,9 (18,55)
Wsparcie	-	-	-	47,7 (31,86)	33,0 (34,93)	-12,5 (14,88)
Inne	14,6 (22,51)	15,0 (21,08)	-2,5 (34,26)	14,1 (15,42)	7,7 (13,91)	-8,3 (15,78)
Sport i szkoła	13,0 (18,21)	20,8 (29,21)	6,3 (37,73)	28,9 (16,26)	19,2 (21,0)	-8,9 (19,05)
Radzenie sobie z chorobą	-	-	-	29,5 (13,86)	19,4 (16,61)	-9,7 (19,96)
Leczenie	20,5 (21,85)	30,6 (24,30)	11,1 (25,34)	8,9 (11,45)	11,2 (14,05)	2,0 (6,47)
Ocena sumaryczna	17,1 (12,30)	20,6 (14,14)	2,9 (21,38)	26,2 (6,32)	17,0 (4,49)	-8,3 (8,38)

**Ocena satysfakcji opiekunów w formularzu Haemo-Sat<sub>p</sub> (n = 23):**

Kategoria	Wynik oceny początkowej, średnia (SD)	Wynik oceny końcowej, średnia (SD)	Zmiana od oceny początkowej, średnia (SD)
Łatwość i wygoda	25,5 (18,17)	22,2 (14,01)	-3,3 (14,90)
Skuteczność	14,9 (16,52)	11,8 (11,69)	-3,1 (15,45)
Obciążenie	22,7 (22,23)	15,2 (14,58)	-7,5 (15,36)
Specjalista/pielęgniarka	3,1 (6,31)	5,7 (9,12)	2,6 (10,11)
Centrum leczenia/szpital	2,2 (5,40)	2,6 (6,19)	0,4 (7,67)
Ogólna satysfakcja	8,7 (11,58)	5,4 (9,10)	-3,3 (14,21)
Ocena sumaryczna	14,5 (11,21)	12,6 (8,89)	-1,9 (10,49)

**Analiza bezpieczeństwa**

U pacjentów otrzymujących rIX-FP nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, nie stwierdzono również nie-neutralizujących przeciwciał przeciw rIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego (wykorzystywanym w procesie produkcji preparatu).

Odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono łącznie 48 (4%) reakcji w miejscu podania u 5 (18,5%) pacjentów, wszystkie miały łagodny charakter. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 4 (14,8%) pacjentów (łącznie 6 zdarzeń), wszystkie związane z przypadkowymi zranieniami.

- Poszczególne zdarzenia niepożądane: liczba zdarzeń u pacjentów (%):
- Gorączka: 14 u 9 (33,3%)
- Kontuzje: 9 u 5 (18,5%)
- Zapalenie nosa i gardła: 6 u 4 (14,8%)
- Ból stawów: 5 u 4 (14,8%)
- Kaszel: 4 u 4 (14,8%)

**PROLONG-9FP** (publikacje *Kenet 2016; Gill 2019, von Mackensen 2019; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01662531*)

- Zapalenie oskrzeli: 4 u 3 (11,1%)
- Zakażenia ucha: 4 u 3 (11,1%)
- Zakażenia przewodu pokarmowego: 3 u 3 (11,1%)

Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rIX-FP. W badaniu nie odnotowano przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn. W badaniu nie odnotowano zdarzeń zakrzepicy, reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu.

#### Uwagi

Ocenę parametrów farmakokinetycznych prowadzono po pojedynczym podaniu 50 IU/kg rIX-FP – część pacjentów miała również dostępne wyniki oceny farmakokinetyki uprzednio otrzymywanych produktów (rFIX lub pdFIX), również podawanych w dawce 50 IU/kg i przeprowadzono porównanie tych dwóch grup, choć formalnie publikacja nie była badaniem z grupą kontrolną.

Tabela 108. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Oldenburg 2019*.

<i>Oldenburg 2019</i> (publikacja: <i>Oldenburg 2019</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	24 (Niemcy)	Sponsor	CSL Behring
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Średni okres leczenia ogółem: 39 tygodni, mediana: 37 tygodni (zakres 8-89)</li> <li>▪ Średni okres leczenia pacjentów z epizodami krwawienia: 36,9 tygodnia (mediana: 33; zakres: 8-89)</li> </ul>		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Podsumowanie tabelaryczne, graficzne i opisowe wskaźnika rocznej częstości krwawień (ABR) oraz zużycia leku na podstawie wyników chorych, którzy przyjmowali leczenie przez co najmniej 8 tygodni.</p> <p>Docelowo wielkość próby liczyła około 85 pacjentów, co stanowi około 50% szacowanej populacji chorych leczonych rIX-FP w momencie zbierania danych. Pacjentów podzielono na podgrupę dzieci w wieku 0-11 lat oraz podgrupę mieszaną (młodzież i dorośli w wieku <math>\geq 12</math> lat).</p> <p>Obliczenia zużycia tygodniowo oparto na podstawie dawkowania każdego z opisanych produktów i przedstawiono w jednostkach międzynarodowych na kilogram masy ciała na tydzień (IU/kg/tydzień), zdefiniowanych jako dawka na wlew (w IU), pomnożona przez liczbę wstrzyknięć tygodniowo i podzielona przez wagę pacjenta (w kg). Wskaźnik ABR obliczano jako liczbę zgłoszonych epizodów krwawień podzieloną przez czas leczenia (od 8 tygodni do 12 miesięcy) i pomnożoną przez 12.</p>		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Częstość epizodów krwawień</li> <li>▪ Zużycie leku</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<p><b>Profilaktyka:</b> Pacjenci otrzymywali leczenie rIX-FP w postaci wlewu dożylnego, po wcześniejszym leczeniu nonacogiem alfa, pdFIX lub bez wcześniejszego leczenia.</p> <p><u>Grupa pediatryczna (0- 11 lat):</u> rIX-FP jako profilaktykę zastosowano u 12 pacjentów (zakres 29-91) w średniej tygodniowej dawce 45,0 IU/kg, w tym, 8 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 pacjent co 3,5 dnia, 1 co 9-11 dni, 1 co 12-13 dni i 1 co 14 dni.</p> <p><u>Grupa mieszana (dorośli i młodzież <math>\geq 12</math> lat):</u> rIX-FP jako profilaktykę zastosowano u 60 pacjentów (zakres 21-82) w średniej tygodniowej dawce 44,1 IU/kg, w tym 41 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 pacjent co 2-3 dni, 3 co 3,5 dnia, 2 co 4-6 dni, 9 co 9-11 dni, 3 co 14 dni i 1 co 21 dni.</p>			

**Oldenburg 2019 (publikacja: Oldenburg 2019)**

**Podanie dorażne:** 2 pacjentów w grupie pediatrycznej i 7 w grupie mieszanej otrzymywało rIX-FP doraźnie, w przypadku wystąpienia krwawienia lub okołozabiegowo.

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>						
<b>Charakterystyka populacji (ogółem) i przepływ chorych</b>	N	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Wcześniejszy preparat FIX, n (%)	Obecne leczenie, n (%)
Ogółem	81	25,0 (SD: 17,0) Mediana: 24,0 (zakres 2,0-76,0)	68,4 (SD: 24,1) Mediana: 73,0 (zakres: 12,0-125,0)	Profilaktyczne: 59 (72,8%) Dorażne: 16 (19,8%) Brak: 6 (7,4%)	Nonakog alfa: 51 (63,0%) pdFIX: 24 (29,6%)	Profilaktyczne: 72 (88,9%) Dorażne: 9 (11,1%)
Grupa pediatryczna (0- 11 lat)	14	4,6 (SD: 2,3) Mediana: 4,0 (zakres 2,0-10,0)	22,6 (SD: 12,7) Mediana: 16,5 (zakres 12,0-48,7)	Profilaktyczne: 6 (42,9%) Dorażne: 4 (28,6%) Brak: 4 (28,6%)	Nonakog alfa: 9 (64,3%) pdFIX: 1 (7,1%)	Profilaktyczne: 12 (85,7%) Dorażne: 2 (14,3%)
Grupa mieszana – dorosli i młodzież (≥ 12 lat)	67	31,4 (SD: 14,4) Mediana: 26,0 (zakres 12,0-76,0)	76,8 (SD: 12,2) Mediana: 75,0 (zakres 43,0-125,0)	Profilaktyczne: 53 (79,1%) Dorażne: 12 (17,9%) Brak: 2 (3,0%)	Nonakog alfa: 42 (62,7%) pdFIX: 23 (34,3%)	Profilaktyczne: 60 (89,6%) Dorażne: 7 (10,4%)

**Wyniki****Ocena skuteczności klinicznej:**Roczna częstość krwawień, populacja bez podziału na grupy (N = 51)

Leczenie profilaktyczne przed i po rozpoczęciu badania (*prophylaxis-to-prophylaxis*), ABR (średnia SD: SD); brak epizodów, n (%):

- rIX-FP niezależnie od częstości wstrzyknięć (n = 42): 0,3 (SD: 0,6); brak epizodów krwawień n = 34 (81%)
- rIX-FP stosowane co 7 dni (n = 28): 0,4 (SD: 0,7); brak epizodów krwawień n = 21 (75%)

**Oldenburg 2019 (publikacja: Oldenburg 2019)**

- wcześniejsze leczenie FIX ogółem (n = 42): 2,6 (SD: 2,9); brak epizodów krwawień n = 10 (24%)
  - wcześniejsze leczenie nonakogiem alfa (n = 28): 3,2 (SD: 3,1); brak epizodów krwawień n = 4 (14%)
  - wcześniejsze leczenie pdFIX (n = 14): 1,4 (SD: 1,9); brak epizodów krwawień n = 6 (43%)

Zmiana leczenia z doraźnego na profilaktyczne (*demand-to-prophylaxis*), ABR (średnia SD: SD); brak epizodów, n (%):

- rIX-FP niezależnie od częstości wstrzyknięć (n = 5): 0,2 (SD: 0,4); brak epizodów krwawień n = 4 (80%)
- rIX-FP stosowane co 7 dni (n = 4): 0,3 (SD: 0,5); brak epizodów krwawień n = 3 (75%)
- wcześniejsze leczenie FIX ogółem (n = 5): 5,3 (SD: 2,8); brak epizodów krwawień n = 0 (0%)
  - wcześniejsze leczenie nonakogiem alfa (n = 3): 4,4 (SD: 3,4); brak epizodów krwawień n = 0 (0%)
  - wcześniejsze leczenie pdFIX (n = 2): 6,5 (SD: 2,1); brak epizodów krwawień n = 0 (0%)

**Roczna częstość krwawień, grupa pediatryczna i grupa mieszana:**

Pacjenci pediatryczni (0- 11 lat), ABR (średnia SD: SD); brak epizodów, n (%):

- rIX-FP niezależnie od częstości wstrzyknięć (n = 4): 0,8 (SD: 1,0); brak epizodów krwawień n = 2 (50%)
- rIX-FP stosowane co 7 dni (n = 3): 0,2 (SD: 0,6); brak epizodów krwawień n = 1 (33%)
- wcześniejsze leczenie FIX ogółem (n = 4): 0,8 (SD: 0,6); brak epizodów krwawień n = 1 (25%)
  - wcześniejsze leczenie nonakogiem alfa (n = 3): 1,1 (SD: 0,2); brak epizodów krwawień n = 0 (0%)
  - wcześniejsze leczenie pdFIX (n = 1): 0,0 (SD: 0,0); brak epizodów krwawień n = 1 (100%)

Dorośli i młodzież (≥ 12 lat), ABR (średnia SD: SD); brak epizodów, n (%):

- rIX-FP niezależnie od częstości wstrzyknięć (n = 38): 0,2 (SD: 0,6); brak epizodów krwawień n = 32 (84%)
- rIX-FP stosowane co 7 dni (n = 25): 0,3 (SD: 0,7); brak epizodów krwawień n = 20 (80%)
- wcześniejsze leczenie FIX ogółem ((n = 38): 2,8 (SD: 3,0); brak epizodów krwawień n = 9 (24%)
  - wcześniejsze leczenie nonakogiem alfa (n = 25): 3,5 (SD: 3,2); brak epizodów krwawień n = 4 (16%)
  - wcześniejsze leczenie pdFIX (n = 13): 1,5 (SD: 2,0); brak epizodów krwawień n = 5 (38)

**Średnie tygodniowe zużycie leku:**

Ogółem:

- 43,8 IU/kg rIX-FP vs 82,3 IU/kg FIX ogółem (n = 59)
- 42,5 IU/kg rIX-FP vs 85,5 IU/kg nonakog alfa (n = 42)
- 47,1 IU/kg rIX-FP vs 74,5 IU/kg pdFIX (n = 17)

Pacjenci pediatryczni (0- 11 lat):

- 51,1 IU/kg rIX-FP vs 92,4 IU/kg FIX ogółem (n = 6)
- 43,2 IU/kg rIX-FP vs 94,2 IU/kg nonakog alfa (n = 5)
- 90,9 IU/kg rIX-FP vs 83,5 IU/kg pdFIX (n = 1)

Dorośli i młodzież (≥ 12 lat):

- 43,0 IU/kg rIX-FP vs 81,2 IU/kg FIX ogółem (n = 53)
- 42,4 IU/kg rIX-FP vs 84,3 IU/kg nonakog alfa (n = 37)
- 44,4 IU/kg rIX-FP vs 74,0 IU/kg pdFIX (n = 16)

**Analiza bezpieczeństwa**

Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa.

**Uwagi**

- Wśród pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie innym produktem FIX, analizowano dodatkowo 52 tygodnie poprzedzające leczenie produktem rIX-FP.
- W badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak dostępne były dane odnośnie zużycia leku oraz efektywności w zapobieganiu krwawieniom przy zastosowaniu wcześniejszych terapii (rFIX oraz pdFIX), które zostały zestawione z wynikami rIX-FP uzyskanymi w badaniu i opisowo porównane.

**Oldenburg 2019 (publikacja: Oldenburg 2019)**

- Leczenie profilaktyczne zdefiniowano jako leczenie zapobiegające epizodom krwawienia poprzez regularne wstrzyknięcia leku przez cały okres badania.
- Jako leczenie doraźne zdefiniowano każde wstrzyknięcie leku stosowaną w celu zatrzymania epizodów krwawienia lub w okresie okołoperacyjnym.
- W przypadku grupy pediatrycznej, różnice między podawaniem rIX-FP, a wcześniejszym leczeniem należy interpretować ostrożnie ze względu na małą liczebność próby.

Tabela 109. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PROLONG-9FPa (populacja mieszana).

PROLONG-9FPa (publikacje Martinowitz 2013, Martinowitz 2015; NCT01361126)					
Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez zaślepienia, z grupą kontrolną				
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>		IIIC	
<b>Liczba ośrodków</b>	2 w 2 krajach (Izrael oraz Bułgaria)		<b>Sponsor</b>	CSL Behring	
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Skryning: do 30 dni</li> <li>▪ Ocena farmakokinetyczna: 10-14 dni</li> <li>▪ Okres leczenia: do 44 tygodni ( do 20 tyg. dla grupy podania doraźnego, do 44 tyg. dla profilaktyki)</li> </ul>				
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Oceniane punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy.				
Interwencja i komparatory					
<b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 25 IU/kg rIX-FP					
<b>Profilaktyka:</b> cotygodniowe podanie rIX-FP w dawce początkowej $30 \pm 5$ IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza (średnia dawka 62 IU/kg)					
<b>Podanie doraźne:</b> nie sprecyzowano (średnia dawka 28 IU/kg)					
<b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu					
Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci płci męskiej 12-65 lat</li> <li>▪ Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl)</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie produktami FIX: &gt;150 dni ekspozycji na wcześniejszy produkt FIX</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność iFIX w wywiadzie</li> <li>▪ CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup> (w przypadku zakażenia HIV)</li> <li>▪ Liczba płytek krwi &lt; 100 000/<math>\mu</math>l</li> <li>▪ Aktywność enzymów wątrobowych <math>\geq 5 \times</math>GGN</li> <li>▪ Stężenie kreatyniny <math>\geq 2 \times</math>GGN</li> <li>▪ Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Pacjenci < 18 r.ż.	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]
Grupa otrzymująca leczenie profilaktyczne	13	23,2 (13-42)	3 (23,1%)	Profilaktyka: 10 (76,9%)	64,1 (zakres: 36,0-83,8)



**PROLONG-9FPa (publikacje *Martinowitz 2013, Martinowitz 2015; NCT01361126*)**

Podanie dorażne: 3  
(23,1%)

**Przebieg chorych**

Skryningowi poddano 17 pacjentów i wszyscy zostali włączeni do badania: 13 (76,5%) do grupy z profilaktyką oraz 4 (23,5%) do grupy podania dorażnego. Dwóch (11,8%) pacjentów nie uczestniczyło w ocenie farmakokinetyki, gdyż była ona wykonana w ramach poprzednich badań (dla rIX-FP). W grupie otrzymującej leczenie dorażne dwóch (50%) pacjentów przerwało leczenie z powodu przejścia do badania 3 fazy – zostali uwzględnieni w ocenie.

**Wyniki**
**Ocena farmakokinetyczna, rIX-FP, średnia:**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,52
- $t_{1/2}$  [h]: 94,8

**Ocena skuteczności klinicznej, grupa otrzymująca profilaktykę (N = 13):**

Odsetek chorych z  $\geq 1$  epizodem krwawienia: 7 (53,8%)

Roczna częstość krwawień, średnia:

- AsBR: 1,26
- ABR ogółem: 4,35

Prawdopodobieństwo sukcesu leczenia, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP: 85/85 epizodów (100%)

Odpowiedź hemostatyczna w większości epizodów krwawień była bardzo dobra lub dobra (96,5%).

**Analiza bezpieczeństwa**

Nie stwierdzono żadnego przypadku wytworzenia przeciwciał hamujących aktywność FIX, lub przeciwciał skierowanych przeciwko rIX-FP. Nie odnotowano reakcji nadwrażliwości, ani jakichkolwiek istotnych zdarzeń niepożądanych podczas badania. Ogółem, 14 (82,4%) chorych zgłosiło 46 zdarzeń niepożądanych, żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem i zdarzenia te miały łagodne do umiarkowanego nasilenie. W badaniu nie odnotowano ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, a także przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

**Uwagi**

W badaniu przedstawiono wyniki dla grupy otrzymującej leczenie profilaktyczne (n = 13) oraz podanie dorażne (n = 4) – w niniejszej analizie uwzględniono jedynie grupę otrzymującą profilaktykę – w związku z powyższym, badanie traktowano jako próbę bez grupy kontrolnej i do oceny jakości wybrano skalę NICE.

Tabela 110. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROLONG-9FP0*.

**PROLONG-9FP0 (publikacja *Santagostino 2012; NCT01233440*)**
**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVB
<b>Liczba ośrodków</b>	16 ośrodków w 6 krajach	<b>Sponsor</b>	CSL Behring
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena farmakokinetyczna: po pojedynczym podaniu</li> <li>▪ Ocena bezpieczeństwa: po 28 dniach</li> </ul>		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Większość uzyskanych wyników przedstawiono w sposób opisowy, obliczono stosunek wartości parametrów farmakokinetycznych w dopasowanych parach dla porównania rIX-FP z wcześniejszym leczeniem (rFIX lub pdFIX) wraz z 95% przedziałem ufności.</p> <p>Przyjęto poziom istotności <math>p = 0,05</math></p>		

**PROLONG-9FP0 (publikacja Santagostino 2012; NCT01233440)****Interwencja i komparatory**

**Badanie farmakokinetyczne:** pojedyncze podanie 25, 50 lub 75 IU/kg rIX-FP

**Profilaktyka:** nie prowadzono profilaktyki rIX-FP

**Podanie doraźne:** nie prowadzono leczenia doraźnego rIX-FP

**Dodatkowe leczenie:** nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci płci męskiej 12-65 lat</li> <li>Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl)</li> <li>Wcześniejsze leczenie produktami FIX: <math>&gt;150</math> dni ekspozycji na wcześniejszy produkt FIX</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność iFIX w wywiadzie</li> <li>CD4 <math>&lt; 200/\text{mm}^3</math> (w przypadku zakażenia HIV)</li> <li>Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Pacjenci $< 18$ r.ż.	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]
Populacja badania ogółem	25	35,0 (15-58)	1 (4%)	bd.	bd.

**Przebieg choroby** Skryningowi poddano 26 pacjentów, z czego do badania włączono 25 (96%) – jeden pacjent (4%) został wykluczony z powodu ciężkiego krwawienia w czasie skryningu. Wszyscy pozostali pacjenci ukończyli badanie.

**Wyniki****Ocena farmakokinetyczna w całej populacji badania, średnia (SD)****rIX-FP 25 IU/kg vs rIX-FP 50 IU/kg vs rIX-FP 75 IU/kg vs wcześniejszy rFIX 50 IU/kg:**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,653 (0,19) vs 1,376 (0,28) vs 1,084 (0,19) vs 0,945 (0,24)
- AUC [IU×h/dl]: 4192,42 (1627,90) vs 7089,87 (1622,83) vs 8995,24 (1757,80) vs 976,76 (164,82)
- $t_{1/2}$  [h]: 104,71 (55,08) vs 91,57 (20,74) vs 98,82 (17,48) vs 17,23 (2,28)
- CL [ml/h/kg]: 0,73 (0,46) vs 0,75 (0,19) vs 0,87 (0,17) vs 5,24 (0,85)
- Vss [dl/kg]: 85,4 (24,2) vs 91,6 (15,0) vs 119,4 (27,0) vs 132,5 (34,1)
- MRT [h]: 136,00 (47,27) vs 127,03 (22,66) vs 138,13 (20,69) vs 25,13 (3,72)

**rIX-FP 50 IU/kg vs rFIX 50 IU/kg (n = 8 vs n = 8), RR (95% CI):**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: **1,44 (1,25; 1,65); p = 0,002**
- AUC [IU×h/dl]: **7,40 (6,27; 8,74); p < 0,001**
- $t_{1/2}$  [h]: **5,26 (4,20; 6,59); p < 0,0001**
- CL [ml/h/kg]: **0,14 (0,12; 0,16); p < 0,001**
- MRT [h]: **5,17 (4,29; 6,24); p < 0,001**

**Analiza bezpieczeństwa**

Leczenie rIX-FP było dobrze tolerowane przez pacjentów – nie stwierdzono reakcji nad-wrażliwości, ponadto żadne z pacjentów nie wytworzył przeciwciał hamujących aktywność FIX, ani przeciwciał skierowanych przeciwko rIX-FP. Spośród 25 chorych poddanych ekspozycji na rIX-FP, 13 (52%) zgłaszało zdarzenia niepożądane po podaniu rIX-FP. Wszystkie te zdarzenia miały łagodny charakter, z wyjątkiem jednego przypadku bólu brzucha uznanego za umiarkowane zdarzenie niepożądane, niezwiązane ze stosowanym leczeniem. Cztery zdarzenia niepożądane: łagodny ból głowy, uczucie gorąca 50 minut po iniekcji leku, łagodne zaparcia, łagodny rumień w okolicy miejsca podania leku były zgłaszane u 3 (12,0%) chorych i zostały uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem – wszystkie ustąpiły tego samego dnia, bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Nie odnotowano zdarzeń zatorowych podczas badania.

**PROLONG-9FP0 (publikacja Santagostino 2012; NCT01233440)****Uwagi**

W badaniu oceniono głównie farmakokinetykę podania rIX-FP 25 IU/kg, 50 IU/kg oraz 75 IU/kg, przeprowadzono również porównanie z oceną statystyczną rIX-FP 50 IU/kg z wcześniej otrzymywanym rFIX 50 IU/kg.

W ramach badania przeprowadzono również porównanie z wcześniej otrzymywanym pdFIX – wyników nie przedstawiono, gdyż preparat ten nie stanowił komparatora w niniejszej analizie.

Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROLONG-9FPb*.**PROLONG-9FPb (publikacja Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie bez randomizacji, z grupą kontrolną		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVB
<b>Liczba ośrodków</b>	32 ośrodki w 10 krajach	<b>Sponsor</b>	CSL Behring
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ skryning: 1 miesiąc</li> <li>▪ leczenie: minimum 12 miesięcy, do 27 miesięcy</li> <li>▪ ocena farmakokinetyki: 14 dni</li> </ul>		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Wielkość próby ustalona na podstawie rekomendacji, z uwagi na rzadkość choroby.</p> <p>Częstość krwawień dla różnych schematów profilaktyki (7, 10 oraz 14 dni) oceniano w dopasowanych parach, przyjmując 95% przedział ufności.</p> <p>Przyjęto poziom istotności <math>p = 0,05</math></p>		

**Interwencja i komparatory**

**Badanie farmakokinetyczne:** pojedyncze podanie 25 lub 50 IU/kg rIX-FP

**Profilaktyka:** cotygodniowe podanie rIX-FP w dawce początkowej 35-50 IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza; po 26 tyg. możliwość zmiany częstości dawkowania na co 10 lub 14 dni z dawką 75 IU/kg, po spełnieniu kryteriów:

- Brak spontanicznych epizodów krwawień przez co najmniej 4 tyg. przed zmianą częstości dawkowania
- Dawka  $\leq 40$  IU/kg w przypadku zmiany na podanie co 14 dni
- Dawka  $\leq 50$  IU/kg w przypadku zmiany na podanie co 10 dni

**Podanie doraźne:** nie sprecyzowano dawki, po 26 tyg. pacjenci przechodzili na schemat profilaktyki cotygodniowo w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza.

**Podanie przedoperacyjne:** dawkowanie określano na podstawie wytycznych klinicznych oraz dostępnych danych farmakokinetycznych pacjenta. Chorzy otrzymywali pojedynczy wlew rIX-FP w bolusie około 3 godzin przed operacją. Dawkę dostosowywano, by osiągnąć poziom aktywności FIX 50-80 IU/dl dla zabiegów mniejszych oraz 80-100 IU/dl dla zabiegów większych. Dawkowanie śródoperacyjne dostosowywano do osiągniętej aktywności FIX i rodzaju operacji. Dawkowanie pooperacyjne (od zamknięcia rany do maksymalnie 14 dni) określano na podstawie wyników badań laboratoryjnych, rodzaju operacji i lokalnej praktyki.

**Dodatkowe leczenie:** nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu.

W części badania dotyczącej leczenia chirurgicznego dozwolone było użycie produktów krwipochodnych, w tym krwi pełnej czy świeżo mrożonego osocza) było dozwolone, jeśli było konieczne w okresie okołooperacyjnym. W celu utrzymania drożności wkłucia dożylnego (*intravenous lines*) dozwolone było stosowanie heparyny w dawce 200 IU/dzień. Poza tym chorzy mogli otrzymać środki przeciwfibrinolityczne (np. kwas traneksamowy), antybiotyki i leki przeciwwirusowe, miejscowe środki hemostatyczne oraz standardową profilaktykę zakrzepicy. Ból pooperacyjny leczono początkowo morfiną podawaną dożylnie lub innym narkotycznymi środkami przeciwbólowymi (*narcotic analgesics*), a następnie doustnymi opioidami. W miarę zmniejszania się bólu stosowano paracetamol lub acetaminofen.

*PROLONG-9FPb* (publikacja *Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274*)

### Populacja

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci płci męskiej 12-65 lat</li> <li>▪ Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl)</li> <li>▪ <math>\geq 2</math> spontaniczne krwawienia w miesiącu, w ciągu 3-6 miesięcy przed badaniem (w przypadku kwalifikacji do grupy podania doraźnego)</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie produktami FIX: <math>&gt;150</math> dni ekspozycji na wcześniejszy produkt FIX</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX w wywiadzie lub w trakcie skryningu</li> <li>▪ uczulenie na jakikolwiek produkt FIX lub białka chomika chińskiego</li> <li>▪ aktywna terapia lekiem wpływającym na układ odpornościowy</li> <li>▪ liczba komórek CD4 <math>&lt; 200/\text{mm}^3</math></li> <li>▪ aktywność AST lub ALT <math>&gt; 5</math>-krotności górnej granicy normy</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Pacjenci $< 18$ r.ż.	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]
Grupa otrzymująca leczenie profilaktyczne	40	31,6 (15,2)	7 (17,5%)	Profilaktyka: 40 (100%) rFIX: 20 (50%) pdFIX: 9 (22,5%) rIX-FP: 11 (27,5%)	69,6 (14,4)
Grupa pacjentów poddana interwencji chirurgicznej	21	37,2 (5 <sup>^</sup> -59)	4	-	-

<sup>^</sup>część badanych pacjentów pochodziła z kohorty pediatrycznej badania *PROLONG-9FP*, chorzy mogli być także rekrutowani bez wcześniejszego uczestnictwa w badaniach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*.

<b>Przeptyw chorych</b>	<p>W badaniu skryningowi poddano 69 pacjentów, z czego do badania włączono 63 (91,3%) – nie podano szczegółowej przyczyny wykluczenia trzech chorych. W analizie farmakokinetycznej wzięło udział 52 (82,5%) chorych, natomiast 11 (17,5%) taką analizę dla rIX-FP miało wykonaną przy okazji wcześniejszych badań.</p> <p>Grupa 1 (n = 40, profilaktyka): przerwanie leczenia: 3 (7,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (2,5%) z powodu AEs,</li> <li>• 2 (5%) wycofanie zgody</li> </ul> <p>Grupa 2 (n = 23, podanie doraźne): przerwanie leczenia: 5 (21,7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (4,3%) z powodu AEs;</li> <li>• 3 (13,0%) utrata z obserwacji;</li> <li>• 1 (4,3%) złamanie protokołu badania</li> </ul>
-------------------------	--

### Wyniki

#### Ocena farmakokinetyczna, rIX-FP, średnia:

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,27
- AUC [IU×h/dl]: 7176
- $t_{1/2}$  [h]: 101,7
- CL [ml/h/kg]: 0,769

#### Ocena aktywności FIX po podaniu rIX-FP:

**PROLONG-9FPb (publikacja Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274)**

	Podanie co 7 dni			Podanie co 14 dni	
	25-40 IU/kg	35-50 IU/kg	Wszystkie dawki	50-75 IU/kg	Wszystkie dawki
<b>Aktywność FIX w stanie równowagi (steady-state; %)</b>					
Liczba chorych (liczba pomiarów)	20 (89)	33 (156)	41 (230)	16 (83)	18 (106)
Średnia (SD)	19,63 (5,81)	20,90 (6,39)	22,26 (7,08)	12,76 (6,80)	12,48 (6,36)
Mediana (zakres)	20,70 (5,0-33,4)	21,75 (5,0-38,6)	22,60 (5,0-50,4)	12,40 (3,1-50,2)	12,40 (3,1-50,2)
<b>Najniższa aktywność FIX (trough; %)</b>					
Liczba chorych (liczba pomiarów)	20 (101)	37 (185)	45 (278)	16 (88)	18 (113)
Średnia (SD)	19,39 (5,92)	19,39 (5,92)	22,09 (7,21)	12,71 (6,72)	12,37 (6,30)
Mediana (zakres)	20,50 (5,0-35,3)	21,30 (5,0-38,6)	22,35 (5,0-50,4)	12,40 (3,1-50,2)	12,40 (3,1-50,2)

**Ocena skuteczności klinicznej (profilaktyka, grupa 1, podanie co 7 dni, N = 40):**

Odsetek chorych z  $\geq 1$  epizodem krwawienia: 9 (47,4%)

Roczna częstość krwawień (ABR) (95% CI); mediana liczby epizodów (IQR):

- AsBR: 0,55 (0,233; 1,322); 0,00 (0,00; 0,96)
- ABR ogółem: 2,22 (0,942; 5,243); 1,58 (0,00; 4,06)
- ABR do stawu: 1,13 (95% CI: 0,70; 1,84); 0,00 (0,00; 1,53)

Zbliżone wartości częstości AsBR, ABR ogółem, jak i krwotoków do stawów względem podania co 7 dni odnotowane także dla podań co 10 i 14 dni.

Prawdopodobieństwo sukcesu leczenia, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP: 101/101 epizodów (100%) w grupie 1; 35/37 epizodów, 94,6% (95% CI: 76,9%; 98,9%)

Odpowiedź hemostatyczna w większości epizodów krwawień była bardzo dobra (71,3%) lub dobra (20,8%) w całej ocenianej populacji.

**Ocena skuteczności klinicznej (profilaktyka, grupa 2, N = 19):**

Odsetek chorych z  $\geq 1$  epizodem krwawienia: 9 (47,4%)

Roczna częstość krwawień (ABR) (95% CI); mediana liczby epizodów (IQR):

- AsBR: 0,55 (0,233; 1,322); 0,00 (0,00; 0,96)
- ABR ogółem: 2,22 (0,942; 5,243); 1,58 (0,00; 4,06)

Prawdopodobieństwo sukcesu leczenia, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rIX-FP: 101/101 epizodów (100%) w grupie 1; 35/37 epizodów, 94,6% (95% CI: 76,9%; 98,9%)

Odpowiedź hemostatyczna w większości epizodów krwawień była bardzo dobra (71,3%) lub dobra (20,8%) w całej ocenianej populacji.

**Skuteczność hemostatyczna w okresie okołoperacyjnym:**

Operacje małe: znakomita (6/8), dobra (1/8), umiarkowana (1/8). We wszystkich z nich utrata krwi była zgodna z oczekiwaną lub mniejsza. U jednego pacjenta krwawienie wznowiło się w okresie pierwszych 72 godzin po operacji.

Operacje duże: znakomita (16/22), dobra (5/22), umiarkowana (1/22). Utrata krwi była zgodna z oczekiwaną lub mniejsza w 19 z 21 (90,5%) operacji, w której była ona badana. U 3 pacjentów krwawienie wznowiło się w okresie 72 godzin po operacji.

W 29 z 30 (96,7%) operacji wymagane było podane jednej dawki bolusowej leku.

**Pooperacyjna podaż rIX-FP:**

	Do 3 dni po operacji	4-7 dzień po operacji	8-14 dzień po operacji	Łącznie (do 14 dni po operacji)
Operacje małe				

**PROLONG-9FPb (publikacja Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274)**

Zużycie [IU/kg]	średnia (SD)	6,9 (19,48)	13,4 (24,78)	21,0 (45,15)	41,3 (67,80)
	mediana (zakres)	0 (0-55,10)	0 (0-55,10)	0 (0-126,90)	0 (0-178,79)
Liczba wlewów	średnia (SD)	0,1 (0,35)	0,3 (0,46)	0,4 (0,74)	0,8 (1,16)
	mediana (zakres)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-3)
Operacje duże					
Zużycie [IU/kg]	średnia (SD)	58,4 (40,28)	63,9 (37,62)	87,6 (78,77)	209,9 (131,16)
	mediana (zakres)	53,8 (0-121,98)	55,7 (0,120)	98,3 (0-240)	221,7 (0-444,07)
Liczba wlewów	średnia (SD)	1,3 (1,08)	1,5 (0,96)	1,8 (1,60)	4,5 (3,00)
	mediana (zakres)	1 (0-4)	1 (0-4)	1,5 (0-5)	5 (0-11)

Profilaktyka była wznawiana po 36,0 (SD: 29,7) i 7,8 (SD: 6,1) dniach po odpowiedni dużych i małych operacjach.

**Całkowita podaż okołoperacyjna rIX-FP (od dawki przedoperacyjnej do 14 dni po operacji [IU/kg]:**

operacje małe: średnia 97,1 (SD: 83,67), mediana 60,1 (zakres: 14,29-253,8)

operacje duże: średnia 305,8, mediana 317,5 (zakres: 78,33-550,00)

ogółem: średnia 250,1 (SD: 152,3), mediana 233,1 (zakres: 14,29-550,00)

**Analiza bezpieczeństwa**

Nie stwierdzono zdarzeń zatorowych, anafilaksji oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Ogółem, odnotowano 347 zdarzeń niepożądanych u 54 (85,7%) chorych, z których większość miała łagodny do umiarkowanego charakter (283 zdarzenia łagodne, 59 umiarkowanych, 5 poważnych). Najczęściej obserwowano zapalenie śluzówki nosa i gardła (38 zdarzeń u 16 [25,4%] pacjentów), ból głowy (34 zdarzenia u 15 [23,8%] chorych), ból stawów (19 zdarzeń u 9 [14,3%] chorych) oraz grypę (10 zdarzeń u 7 [11,1%] chorych). Jedenaście zdarzeń u 5 (7,9%) chorych uznano za związane z leczeniem. Dwoje pacjentów (3,2%) wycofało się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (nadciśnienie oraz ból głowy). Ogółem, odnotowano 28 reakcji w miejscu podania, zgłaszanych przez 12 (19%) pacjentów, natomiast ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u 2 (3,2%) pacjentów.

W części badania dotyczącej profilaktyki okołozabiegowej u pacjentów nie stwierdzono obecności inhibitorów FIX we krwi oraz przeciwciał przeciwko rIX-FP lub białkom CHO. Nie stwierdzono również wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podażą rIX-FP u żadnego badanego pacjenta.

**Uwagi**

W badaniu obecne były dwie podgrupy otrzymujące profilaktykę: grupa 1, chorzy z profilaktyką przez cały okres obserwacji (początkowo co 7 dni, od 26 tygodnia co 7, 10 lub 14 dni) oraz grupa 2, w której początkowo stosowano podanie doraźne, a następnie od 26 tygodnia profilaktykę cotygodniową

W badaniu przedstawiono również wyniki dla grupy otrzymującej podanie doraźne (n = 23) – w niniejszej analizie uwzględniono jedynie grupy otrzymującą profilaktykę – w związku z powyższym, badanie traktowano jako próbę bez grupy kontrolnej i do oceny jakości wybrano skalę NICE.

Tabela 112. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROLONG-9FPc* (populacje dzieci w wieku < 12 lat oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorosłych).

PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Négrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVB
Liczba ośrodków	14 w 9 krajach (dzieci w wieku < 12 lat) 29 w 12 krajach (dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli)	Sponsor	CSL Behring
Okres obserwacji	średni okres leczenia 37,1 (SD: 9,8) miesiąca (dzieci w wieku < 12 lat) średni okres leczenia 35,9 (SD: 11,04) miesiąca, mediana okresu leczenia: 36,8 (zakres: 7-49) miesiąca (dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli)		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowania wielkości próby nie opisano.</p> <p>Do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rIX-FP. W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono danych uzyskanych w badaniu podgrupy pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu.</p> <p>Do analizy skuteczności włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę profilaktyczną rIX-FP (w publikacji dla populacji mieszanej określono, że ABR i AsBR analizowano u pacjentów, którzy otrzymali dany schemat leczenia przez ≥ 12 tygodni).</p> <p>Częstość zdarzeń określono z 95% dwustronnymi przedziałami ufności modelu statystycznym opartym o rozkład Poisson'a.</p>		
Interwencja i komparatory			
<u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat:</u>			
<b>Profilaktyka:</b> pacjenci z fazy badania zostali przydzieleni do leczenia profilaktycznego rIX-FP w schemacie co 7 (n = 18), co 10 (n = 2) i co 14 (n = 4) dni <sup>^</sup> . W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 25-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg. Po każdym 6-miesięcznym okresie badacz mógł zmienić częstość podawania na podstawie oceny skuteczności, bezpieczeństwa i przestrzegania zaleceń przez pacjenta. Leczenie kontynuowano przez około 30 miesięcy, aby osiągnąć minimalnie 100 dni ekspozycji.			
Podanie doraźne w epizodach krwawienia następowało w dawce 35-75 IU/kg.			
<b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu			
<u>Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli:</u>			
<b>Profilaktyka:</b> Pacjenci z fazy badania zostali wyjściowo przydzieleni do leczenia profilaktycznego rIX-FP w schemacie co 7 (n = 19), co 10 (n = 13) i co 14 (n = 27) dni <sup>^</sup> . W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 35-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg (przez okres pierwszych 6 miesięcy). Odstępy między kolejnymi dawkami i dawki podawanego leku były określone przez lekarza prowadzącego na podstawie dawek podawanych w ramach poprzedniego uczestnictwa w badaniu i/lub preferencji lekarza i pacjenta. Wszyscy pacjenci mogli przyjmować dawki w odstępach takich samych jak podczas badania <i>PROLONG-9FPb</i> lub wydłużyć ten odstęp. Po pierwszych 6 miesiącach dawkowanie mogło być zmieniane na wizycie kontrolnej co 6 miesięcy przez badacza na podstawie wyników skuteczności, bezpieczeństwa, stosowania się pacjenta do leczenia oraz jego preferencji. W okresie 6 miesięcy pomiędzy wizytami kontrolnymi dawka nie była zmieniana, chyba że było to niezbędne dla bezpieczeństwa pacjenta w ocenie badacza. Pacjenci dorośli mogli również wydłużyć okres między dawkami do 21 dni (dawka: 100 IU/kg) pod warunkiem dobrej kontroli (w ocenie lekarza prowadzącego) podczas wcześniejszej terapii co 14-dniowej przez co najmniej 6 miesięcy i oceny farmakokinetycznej z pojedynczą dawką 100 IU/kg rIX-FP. Badanie było zaprojektowane, by umożliwić wszystkim pacjentom osiągnięcie co najmniej 100 dni ekspozycji.			
<b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu			
<sup>^</sup> ostatecznie w analizach uwzględniono 21 chorych dla podania rIX-FP co 7 dni, 8 pacjentów dla podania co 10 dni i 8 chorych dla podania co 14 dni; aby być uwzględnieni w analizie w danym schemacie pacjenci musieli być nim leczeni przez co najmniej 12 tygodni.			

**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Négrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**

^^ ostatecznie w analizach uwzględniono 21 chorych dla podania rIX-FP co 7 dni, 10 pacjentów dla podania co 10 dni, 40 chorych dla podania co 14 dni i 11 pacjentów co 21 dni; aby być uwzględnieni w analizie w danym schemacie pacjenci musieli być nim leczeni przez co najmniej 12 tygodni.

Populacja	
Kryteria włączenia	<p><u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chłopcy w wieku 0-11 lat</li> <li>Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq</math> 2 IU/dl)</li> <li>Wcześniejsze leczenie produktami FIX</li> <li>Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX w trakcie skryningu lub w wywiadzie (osobistym/rodzinnym)</li> </ul> <p>Pacjenci mogli zostać włączeni do badania po ukończeniu badania <i>PROLONG-9FP</i> lub mogli zostać zarekrutowani bezpośrednio do badania <i>PROLONG 9FPc</i> po poddaniu się zabiegowi operacyjnemu w trybie planowym z użyciem rIX-FP<sup>^</sup>.</p> <p><u>Dzieci w wieku <math>\geq</math> 12 lat i dorośli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią B (aktywność FIX <math>\leq</math> 2 IU/dl)</li> </ul> <p>Pacjenci mogli zostać włączeni do badania po ukończeniu badania <i>PROLONG-9FPb</i> lub mogli zostać zarekrutowani bezpośrednio do badania <i>PROLONG 9FPc</i> po poddaniu się zabiegowi operacyjnemu z użyciem rIX-FP oraz kontynuowaniu profilaktyki rIX-FP<sup>§</sup>.</p>

<sup>^</sup> ostatecznie wszyscy pacjenci w wieku < 11 lat włączeni do badania *PROLONG-9FPc* uczestniczyli wcześniej w badaniu *PROLONG-9FP*;

<sup>§</sup> spośród 59 dzieci w wieku  $\geq$  12 lat i dorosłych 52 zostało zarekrutowanych po wcześniejszym uczestnictwie w badaniu *PROLONG-9FPb*, a 7 zostało włączonych bezpośrednio do badania *PROLONG-9FPc* po wcześniejszym zabiegu operacyjnym.

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano</li> </ul>			
Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Masa ciała, średnia (SD)	Rasa, n (%)
<u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat</u>	24	7,0 (2-11)	28,6 (14,6)	Biała: 23 (95,2%) Czarna: 1 (4,8%) Azjatycka: 0
<u>Dzieci w wieku <math>\geq</math> 12 lat i dorośli</u>	59	średnia: 36,1 (13-63)	BMI: Pacjenci w wieku 12-17 lat: 24,6 (6,33) Pacjenci dorośli: 23,8 (4,11)	Biała: 45 (76,3%) Azjatycka: 12 (20,3%) Czarna: 2 (3,4%)

Przeptyw chorych	<p><u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat:</u></p> <p>24 pacjentów zostało włączonych do fazy wydłużonej badania <i>PROLONG-9FP</i>, opisanej w próbie <i>PROLONG-9FPc</i>, a 1 (4,2%) z nich zakończył ją przedwcześnie (po około 2,5 miesiąca profilaktycznego leczenia w 7-dniowym odstępie między kolejnymi dawkami 50 IU/kg, który to schemat wdrożono po terapii w dawce 75 IU/kg podawanej co 14 dni)</p>
	<p><u>Dzieci w wieku <math>\geq</math> 12 lat i dorośli:</u></p> <p>59 pacjentów zostało włączonych do fazy wydłużonej badania <i>PROLONG-9FPb</i>, opisanej w próbie <i>PROLONG-9FPc</i>, a 5 pacjentów zakończyło ją przedwcześnie: 1 z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu wycofania zgody na dalsze uczestnictwo w badaniu i 2 z powodu decyzji lekarza prowadzącego.</p>

**Wyniki**
**Ocena skuteczności stosowania rIX-FP:**



**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Négrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**
Dzieci w wieku < 12 lat

Parametr		Podanie co 7 dni (n = 21)*	Podanie co 10 dni (n = 8)	Podanie co 14 dni (n = 8)	-
AsBR	Mediana (IQR)	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 2,8)	1,1 (0,0; 3,4)	-
	Średnia (SD)	0,6 (1,3)	1,6 (2,5)	1,7 (2,0)	-
	% chorych bez epizodów krwawień	14 (66,7%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	-
ABR	Mediana (IQR)	2,0 (0,7; 4,7)	3,5 (0,8; 6,7)	5,6 (2,0; 6,9)	-
	Średnia (SD)	3,3 (3,6)	4,0 (3,6)	4,7 (3,1)	-
	% chorych bez epizodów krwawień	3 (14,3%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	-
ABR, krwotok do stawu	Mediana (IQR)	0,6 (0,0; 2,6)	2,0 (0,0; 3,8)	2,6 (0,0; 3,3)	-
	Średnia (SD)	1,8 (2,9)	2,5 (2,8)	2,0 (1,7)	-

Podczas fazy wydłużonej próby *PROLONG-9FP* odnotowano 301 epizodów krwawień, które wymagały leczenia (78 z nich określono jako zdarzenia niesklasyfikowane). Z 71 spontanicznych epizodów krwawień 35 wystąpiło podczas podawania rIX-FP co 7 dni, 13 w schemacie co 10 dni, a 23 dla podania co 14 dni. W przypadku 152 krwawień pourazowych (traumatic), wymagających leczenia, 102 stwierdzono u pacjentów otrzymujących rIX-FP co 7 dni, 16 w schemacie co 10 dni, a 34 dla podania co 14 dni. W większości (96%) przypadków krwawień wymagane leczenie zakończyło się sukcesem po podaniu jednej lub dwóch dawek rIX-FP.

Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli

Parametr		Podanie co 7 dni (n = 21)	Podanie co 10 dni (n = 15)	Podanie co 14 dni (n = 40)	Podanie co 21 dni (n = 11)
AsBR	Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,67)	0,28 (0,00; 1,10)	0,37 (0,00; 1,68)	0,00 (0,00; 0,45)
	Średnia (SD)	1,30 (1,96)	0,67 (0,98)	1,24 (2,26)	0,60 (1,41)
	% chorych bez epizodów krwawień	10/22 (46%)	9/17 (53%)	18/41 (44%)	7/11 (64%)
ABR	Mediana (IQR)	1,33 (0,36; 4,17)	0,80 (0,26; 4,93)	0,92 (0,00; 2,94)	0,32 (0,00; 2,48)
	Średnia (SD)	2,50 (2,60)	2,06 (2,22)	2,33 (3,36)	1,19 (1,57)
ABR, krwotok do stawu	Mediana (IQR)	0,80 (0,00; 2,34)	0,65 (0,00; 2,90)	0,13 (0,00; 2,34)	0,00 (0,00; 1,78)
	Średnia (SD)	1,79 (2,43)	1,48 (1,85)	1,63 (3,17)	0,93 (1,56)

Podczas fazy wydłużonej próby *PROLONG-9FPb* odnotowano 379 epizodów krwawień u 38 (64,4%) chorych, a 328 z nich (87%) wymagały leczenia (164 spontanicznie, 108 pourazowych oraz 56 określonych jako niesklasyfikowane). Ponad połowa epizodów krwawień (223/386 [57,8%]) była krwawieniami do stawu skokowego, kolanowego lub łokciowego. Ogółem, 90,1% i 95,6% z tych zdarzeń została opanowana za pomocą 1 lub 2 wlewów rIX-FP. Prawdopodobieństwo powodzenia, zdefiniowane jako osiągnięcie hemostazy po 1 lub 2 wlewach, wyniosło 98,0%.

**Porównanie skuteczności między poszczególnymi schematami dawkowania:**
Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli

Parametr	7 vs 14 dni			7 vs 21 <sup>^</sup> dni			14 vs 21 <sup>^</sup> dni		
	7 dni*	14 dni*	średnia różnica (95% CI)**	7 dni*	21 dni <sup>^^</sup>	średnia różnica (95% CI)**	14 dni	21 dni <sup>^^</sup>	średnia różnica (95% CI)**

**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Négrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**

Liczba pacjentów	41	41	-	11	11	-	11	11	-
AsBR, średnia (SD)	0,49 (1,135)	1,33 (2,349)	-0,84 (-1,411; -0,270)	0,14 (0,477)	0,60 (1,408)	-0,45 (-1,464; 0,555)	0,23 (0,596)	0,60 (1,408)	-0,37 (-1,360; 0,628)
ABR, średnia (SD)	1,12 (1,697)	2,19 (3,000)	-1,07 (-1,891; -0,258)	0,52 (0,780)	1,19 (1,572)	-0,66 (-1,662; 0,340)	0,44 (0,786)	1,19 (1,572)	-0,75 (-1,639; 0,146)

\* dane z fazy wydłużonej połączone z danymi z fazy podstawowej badania *PROLONG-9FPb*; pacjenci musieli być leczeni co najmniej 12 tygodni;

\*\* z założeniem rozkładu Poisson'a;

^ schemat podania co 21 dni mogli otrzymać jedynie pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z dobrą kontrolą podczas podania co 14 dni przez okres 6 miesięcy;

^^ przez co najmniej 12 tygodni.

**Zużycie leku:**

<u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat</u>				
Parametr	Podanie co 7 dni (n = 21)	Podanie co 10 dni (n = 8)	Podanie co 14 dni (n = 8)	-
Leczenie profilaktyczne				
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	212,4 (34,4)	198,6 (44,8)	154,5 (11,3)	-
Liczba wlewów/pacjenta/miesiąc	4,3 (0,1)	3,0 (0,1)	2,1 (0,1)	-
Mediana dawki całkowitej/wlew (zakres) [IU/kg]	49,0 (22-86)	74,0 (40-82)	73,7 (56-82)	-
Ogółem (leczenie profilaktyczne i dodatkowe wlewy w przypadku wystąpienia zdarzenia krwawienia)				
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	231,2 (42,0)	224,2 (58,4)	185,4 (24,0)	-
Liczba wlewów/pacjenta/miesiąc	4,6 (0,4)	3,4 (0,3)	2,6 (0,3)	-
<u>Dzieci w wieku <math>\geq 12</math> lat i dorośli</u>				
Parametr	Podanie co 7 dni	Podanie co 10 dni	Podanie co 14 dni	Podanie co 21 dni
Mediana dawki (zakres) [IU/kg/wlew]	49,7 (19-90)	74,3 (38-86)	74,9 (7-106)	99,8 (85-111)
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	206,4 (43,39)	212,3 (26,26)	158,0 (17,92)	146,9 (5,53)
<b>Aktywność FIX w stanie równowagi (steady-state) [%]:</b>				
<u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat</u>				
Parametr	Podanie co 7 dni	Podanie co 10 dni	Podanie co 14 dni	-
Średnia (SD)	15,1 (4,1)	8,8 (5,7)	,2 (2,9)	-

**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Négrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**

Średnia (SD) – dzieci w wieku 0-5 lat	15,3 (3,8)	8,0 (2,5)	-	-
Średnia (SD) – dzieci w wieku 6-11 lat	15,0 (4,5)	6,9 (3,0)	-	-
<u>Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli</u>				
<b>Parametr</b>	<b>Podanie co 7 dni</b>	<b>Podanie co 10 dni</b>	<b>Podanie co 14 dni</b>	<b>Podanie co 21 dni</b>
Liczba chorych (liczba pomiarów)	5 (17)	6 (7)	24 (50)	6 (16)
Średnia (SD)	22,0 (8,4)	22,0 (8,4)	13,6 (6,4)	7,6 (2,3)
Mediana (zakres)	21,4 (12,7-47,7)	12,8 (11,0-55,6)	13,1 (3,2-40,1)	7,7 (3,9-11,0)

**Ocena bezpieczeństwa**

Zdarzenie niepożądane	<u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat</u>		<u>Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli</u>	
	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%) N = 24	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%) N = 59
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	215	23 (95,8%)	330 <sup>^</sup>	51 (86,4%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane	14	7 (29,1%)	16	10 (16,9%)
Gorączka	15	10	-	-
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	15	8	10	7 (11,9%)
Ból stawów	10	6	25	19 (32,2%)
Ból głowy	9	5	12	6 (10,2%)
Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	-	-	6	6 (10,2%)

<sup>^</sup> zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse events*)

Dzieci w wieku < 12 lat:

Łącznie u 23 pacjentów (95,8% analizowanej populacji) zgłoszono 215 zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*). Większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a żadne z nich nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem.

Ciężkie AEs odnotowano u 7 pacjentów (29,1%) – wśród 14 zdarzeń 4 oceniono jako łagodne, 3 jako umiarkowane, a 7 uznano za poważne, ale żadne nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Wszystkie SAEs wymagały hospitalizacji. Obejmowały one: uraz głowy (4 zdarzenia), niedokrwistość (2 zdarzenia) i 1 przypadek ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, hemartroza stwierdzona dzień po wykonaniu artrocentezy prawego kolana (związany z nią poważny epizod krwawienia leczono 4 dawkami rIX-FP, a skuteczność hemostatyczna uznano za doskonałą [*excellent*] – krwawienie to zostało włączone do oceny stosowania rIX-FP w ramach podania okołozabiegowego), uszkodzenie mięśni (*muscle injury*), krwimocz, ból stawów, zagrażający życiu krwiak zewnątrz-trzoponowy z powodu upadku, ropień szczęki i krwawienie z nosa. Nie stwierdzono reakcji anafilaktycznych ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli:

Łącznie u 51 pacjentów (86,4% analizowanej populacji) zgłoszono 330 zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*). Większość (97%) z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Négrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**

Ciężkie TEAEs odnotowano u 10 pacjentów (16,9%) – wśród 16 zdarzeń 5 oceniono jako łagodne, 5 jako umiarkowane, a 6 uznano za poważne. U jednego pacjenta otrzymującego rIX-FP co 10 dni wystąpił krwotok wewnątrzczaszkowy, w wyniku którego zmarł on podczas trwania badania. Zdarzenie to nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem, gdyż było spowodowane wypadkiem motocyklowym. Za ciężkie zdarzenie uznane za związane ze stosowaną terapią co 7 dni uznano natomiast zakrzepicę tętniczą po przeprowadzeniu operacji wymiany stawu kolanowego i występujących po niej powikłaniach pooperacyjnych, co wobec nieudanej trombektomii skończyło się amputacją udową (zastąpienie prawego kolana protezą uznano za czynnik przyczyniający się do obrzęku). Nie stwierdzono reakcji anafilaktycznych.

Profil bezpieczeństwa podawania rIX-FP co 21 dni u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat było podobny do zatwierdzonego schematu co 14 dni. Nie odnotowano w nim zdarzeń ogółem ani SAEs związanych z prowadzoną terapią, a większość zaobserwowanych TEAEs w obu schematach miała łagodne i umiarkowane nasilenie (98,5% dla dawki rIX-FP podawanej co 14 dni i 96,6% dla dawki podawanej co 21 dni). Nie stwierdzono żadnych istotnych spostrzeżeń odnośnie bezpieczeństwa schematu podawania rIX-FP co 21 dni.

**Uwagi**

- Pacjenci mogli być włączeni do badania po wcześniejszym uczestnictwie w badaniu *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb* lub bezpośrednio po przebytych zabiegach chirurgicznych z użyciem rIX-FP. Ostatecznie większość pacjentów została włączonych po wcześniejszym uczestnictwie w badaniu wcześniejszej fazy (w tym wszyscy pacjenci w wieku  $< 12$  lat), a 7 z 59 w wieku  $\geq 12$  lat zostało włączonych po przebytych zabiegach.
- W publikacji *Négrier 2016* odnaleziono informacje o jednym dziecku, które w ramach fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, opisanego w badaniu *PROLONG-9FPc* w wieku 5 lat przeszło zabieg wycięcia zmiany barwnikowej. Odpowiedź hemostaticzną na podanie okołozabiegowe rIX-FP badacze ocenili u niego jako bardzo dobrą. W publikacji *Curtin 2020* podano, że mediana dawki okołozabiegowej (przed, w trakcie i okresie pooperacyjnym) u tego pacjenta wyniosła 192,5 IU/kg.
- W badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak wyniki przedstawiono osobno dla poszczególnych schematów podania (co 7, 10, 14 i 21 dni) stosowanych w próbie.

Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Rampotas 2020*.**Rampotas 2020 (publikacja: Rampotas 2020)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie kohortowe		
<b>Skala NICE</b>	2/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Wielka Brytania)	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zebrano dane od pacjentów, którzy zmienili leczenie z czynnika SHL-FIX (ang. <i>standard half-life factor IX</i>) na badane interwencje (rozpatrywane łącznie jako EHL-FIX) w okresie od 1 stycznia 2016 r. do 1 czerwca 2019 r.</li> <li>▪ Dane dotyczące skuteczności leczenia zbierano przez 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz 12 miesięcy po zmianie na badane interwencje</li> </ul>		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Użyto testu Wilcozona dla par obserwacji przy założeniu poziomu istotności <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>Gdy dostępny był więcej niż jeden wynik pomiaru minimalnego poziomu czynnika IX, obliczano średnią ze wszystkich dostępnych wyników pomiaru.</p> <p>Nie przedstawiono informacji dotyczących oszacowania wielkości próby. Ostatecznie, w badaniu wzięło udział 20 pacjentów, w tym 3 dzieci i 17 dorosłych.</p>		

**Interwencja i komparatory**

**Profilaktyka:** Pacjenci otrzymywali leczenie czynnikami o wydłużonym działaniu (EHL-FIX, ang. *extended half-life factor IX*): lekiem Idelvion (albutrepenonakog alfa) lub Alprolix (eftrepenonakog alfa) w postaci wlewu dożylnego, po wcześniejszym leczeniu czynnikiem o standardowym działaniu (SHL-FIX, ang. *standard half-life factor IX*). Mediana dawki wśród pacjentów

**Rampotas 2020 (publikacja: Rampotas 2020)**

przyjmujących Idelvion (n = 7) wynosiła 20,2 IU/kg (IQR 15,38; 23,0), zaś wśród otrzymujących Alprolix (n = 13): 31,5 IU/kg (IQR 28,2; 38,2). W przypadku obu leków wstrzyknięcia następowały co 7 dni (w porównaniu – wcześniejsze leczenie SHL-FIX: dawkowanie średnio co 3 dni).

Populacja				
<b>Główne kryteria włączenia</b>	▪ Nie podano kryteriów włączenia			
<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	▪ Nie podano kryteriów wykluczenia.			
<b>Charakterystyka populacji (ogółem)</b>	Mediana wieku (IQR) [lata]			
Idelvion	45 (16,5; 54,5)			
Alprolix	38 (26; 46)			
<b>Przeptyw chorych</b>	Pacjenci włączeni do badania	Pacjenci, którzy wrócili na terapię SHL-FIX, n (%)	Pacjenci pozostający przy leczeniu EHL-FIX po 12 miesiącach, n (%)	Zgony, n (%)
Idelvion	7	3 (43%)	4 (57%)	bd.
Alprolix	13	1 (8%)	10 (77%)	bd.
<b>Ogółem</b>	20	4 (20%)	14 (70%)	2 (10%)
Wyniki				

**Ocena skuteczności klinicznej:**

Roczna częstość krwawień (n = 18):

ABR (Idelvion vs Alprolix), mediana (IQR): 2 (1; 6) vs 4 (1; 5)

ABR (EHL-FIX vs SHL-FIX), mediana (IQR), p:

- ABR: 3 (1; 5,25) vs 3 (1; 5), p = 0,95
- ABR krwawień spontanicznych (*annualized spontaneous bleeding rate*): 1,5 (0; 3) vs 0,5 (0; 3), p = 0,57
- ABR krwawień w wyniku urazu (*traumatic bleeding rate*): 1 (0; 4) vs 1,5 (0,75; 4), p = 0,32

Minimalny poziom czynnika IX (n = 17), mediana (IQR):

- Idelvion vs Alprolix: 0,075 (0,047; 0,08) IU/ml vs 0,04 (0,03; 0,05) IU/ml
- EHL-FIX vs SHL-FIX: 0,05 (0,04; 0,065) IU/ml vs 0,04 (0,03; 0,07) IU/ml, p = 0,77

Ocena jakości życia na podstawie formularza EQ5D-5L (n = 14), mediana (IQR), p:

- QoL (EHL-FIX vs SHL-FIX): 0,79 (0,58; 0,88) vs 0,76 (0,63 vs 0,84), p = 0,96

Częstotliwość podawania leku (n = 20): Idelvion co 7 dni vs Alprolix co 7 dni vs SHL-FIX średnio co 3 dni, p < 0,0001

**Analiza bezpieczeństwa**

U jednego z pacjentów przyjmujących Idelvion wystąpiło krwawienie spontaniczne w kolanie pomimo minimalnego poziomu czynnika IX 0,08 IU/ml. Dodatkowo, u innego pacjenta, również leczonego Idelvionem, odnotowano częstsze niż oczekiwane epizody krwawienia (informacje dot. minimalnego poziomu czynnika IX nie zostały uzyskane). U trzeciego pacjenta otrzymującego Idelvion odnotowano spontaniczne krwawienie w łokciu niedługo po zakończeniu 12-miesięcznej terapii (zarejestrowany minimalny poziom czynnika IX: 0,07 IU/ml). U jednego pacjenta leczonego Alprolixem po 8 miesiącach podawania zaobserwowano rumień w miejscu wstrzyknięcia, który rozprzestrzenił się po całej klatce piersiowej z towarzyszącym uczuciem „szczypania”. We wszystkich wymienionych przypadkach leczenie przerwano.

**Rampotas 2020 (publikacja: Rampotas 2020)****Uwagi**

- Głównym celem badania było porównanie ogólnie preparatów o wydłużonym działaniu (EHL-FIX), ze standardowymi preparatami (SHL-FIX), dlatego w badaniu nie porównywano statystycznie wyników Idelvionu oraz Alprolixu
- W badaniu uczestniczyły dzieci oraz osoby dorosłe, jednak autorzy nie przedstawili wyników z podziałem na grupy wiekowe (nie podano również wieku dzieci). Dodatkowo, ze względu na rzadkość występowania choroby, populacja dzieci uczestniczących w badaniu, jak i całej populacji, była bardzo mała (3 pacjentów na 20 włączonych do badania stanowiły dzieci);
- Dane dotyczące przyjętych dawek leku (profilaktycznie i doraźnie) rejestrowano przez Internet za pomocą platformy HaemTrack;
- Pacjenci mieli za zadanie rejestrowanie samodzielnie on-line wszystkich zaistniałych epizodów krwawień; Każdy epizod musiał zostać potwierdzony oraz oceniony pod względem ciężkości (ang. *severity*) w wywiadzie lekarskim lub poprzez rozmowę telefoniczną;
- Dwóch pacjentów nie prowadziło rejestrów epizodów krwawień za pomocą platformy HaemTrack, zarówno podczas przyjmowania SHL-FIX oraz badanej interwencji, w związku z czym zostali wykluczeni z analizy ABR;
- Dwóch pacjentów przyjmujących SHL-FIX oraz 3 pacjentów przyjmujących EHL-FIX nie miało pomiarów poziomu minimalnego czynnika IX i zostało wykluczonych z oceny tego parametru.
- Badacze nie stwierdzili istotnego związku pomiędzy dniem w którym wystąpił epizod krwawienia a czasem od podania ostatniej dawki EHL-FIX;
- U żadnego z pacjentów przyjmujących Idelvion oraz Alprolix nie wytworzyły się inhibitory czynnika IX.
- Dwa odnotowane w badaniu zgony nie miały związku z hemofilią

**16.11.2 Badania oceniające produkt BeneFIX**Tabela 114. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Monahan 2010.**Monahan 2010 (publikacja Monahan 2010; NCT02213250)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej i zaślepienia, pretest/posttest		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe	<b>Sponsor</b>	Wyeth Research
<b>Okres obserwacji</b>	do 12 miesięcy; średni czas trwania profilaktyki: 6,6 miesięcy (zakres: 1,9-11,4);		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Analiza opisowa, analiza PP (z ang. <i>per-protocol</i> ) odzysku (z ang. <i>recovery</i> ) i skuteczności.		

**Interwencja i komparatory**

**Ocena farmakokinetyki:** po dożylniej infuzji rFIX w dawce 75 IU/kg.

**Interwencja:** 1 infuzja dożylna w tygodniu w dawce 42-105 IU/kg (9 os.), 1-2 infuzji w tygodniu w dawce 100 IU/kg (1 os.), 2 infuzje dożylna w tygodniu w dawce 33-87 (12 os.)

**Dodatkowe leczenie:** bd.

**Leczenie zabronione:** bd.

**Monahan 2010 (publikacja Monahan 2010; NCT02213250)****Populacja****Kryteria włączenia**

- Dzieci poniżej 6 roku życia, z ciężką hemofilią typu B ( $\leq 1\%$ );
- Prawidłowa czynność nerek (brak informacji o prawidłowym stężeniu, przyjęto standardowe  $\leq 1,25$  GGN);
- PT w normie;
- Liczba płytek krwi  $\geq 10^5 \mu\text{L}^{-1}$ ;
- Prawidłowa czynność wątroby.

**Kryteria wykluczenia**

- Obecność iFIX obecnie lub w wywiadzie.

Charakterystyka populacji	N	mediana wieku (zakres) [lata]	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]
rFIX	25	2,0 (0,6-4,0)	FIX, 24 (96%)	bd.
<b>Przeptyw chorych</b>	25 chorych rozpoczęło badanie, utracono łącznie 2 (8%) badanych; powód: niewykonanie przesiewowych badań laboratoryjnych w określonym w protokole okresie, 1 (4%) oraz wycofanie zgody na badanie z powodów osobistych, 1 (4%)			

**Wyniki****Ocena parametrów farmakokinetycznych:**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 0,58 (0,09)
- AUC [IU×h/dl]: 574 (107)
- $t_{1/2}$  [h]: 10,9 (2,3)
- CL [ml/h/kg]: 13,6 (3,4)
- Vss [dl/kg]: bd.
- MRT [h]: bd.
- Cmax [IU/dL]: 13,6 (3,4)

**Ocena skuteczności klinicznej:**

Odsetek chorych z  $\geq 1$  epizodem krwawienia: 15 (68%).

Roczna częstość krwawień (ABR):

- AsBR: 0,58;
- ABR do stawów: 1,0;
- ABR ogółem: 3,7.

Większość epizodów krwawień występujących w czasie leczenia profilaktycznego (89%; 39 z 44) były zatrzymywane za pomocą 1 lub 2 infuzji. Podobną skuteczność odnotowano zarówno w przypadku za-trzymywania krwawień do stawów (83 %; 10 z 12) oraz krwawień do innych niż stawy miejsc (90,6%; 29 z 32).

**Analiza bezpieczeństwa**

AEs uznane za związane z leczeniem rFIX odnotowano u dwóch z 25 chorych (8%). U jednego z badanych wystąpiła łagodna wysypka, natomiast u drugiego dziecka, nieleczonego wcześniej pdFIX, wystąpiła reakcja alergiczna, potwierdzona później jako po-wiązana z wytworzeniem iFIX niskiego miana.

**Uwagi**

W celu oceny parametrów farmakokinetycznych pobrano próbkę krwi przed i 0,25-0,5 h po infuzji rFIX w dawce 75 IU/kg (parametr IR) oraz 4 i 24 h po infuzji (inne parametry) na początku i na końcu badania, czyli między 6 a 12 miesiącem od rozpoczęcia.

Tabela 115. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Shapiro 2005*.

Shapiro 2005 (publikacja Shapiro 2005)				
Metodyka				
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej i zaślepienia, pretest/posttest			
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	41 ośrodków w USA, Kanada, Belgia, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Wielka Brytania.	<b>Sponsor</b>	Wyeth Research	
<b>Okres obserwacji</b>	do 64 miesięcy; średnia 13,4 miesięcy (SD: 8,2) u 24 chorych i 17,6 miesięcy (SD: 7,4) u 8 chorych			
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Analiza opisowa, analiza ITT (z ang. <i>Intent to treat</i> )			
Interwencja i komparatory				
<b>Ocena farmakokinetyki:</b> po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg.				
<b>Interwencja:</b> ≥ 2 infuzje w tygodniu w średniej dawce 72,5 IU/kg (SD: 37,1) (24 os.), 1 infuzja w tygodniu w średniej dawce 75,9 IU/kg (SD: 17,9) (8 os.).				
<b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.				
<b>Leczenie zabronione:</b> bd.				
Populacja				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chłopcy w wieku &lt; 15 lat, z ciężką (&lt;1 IU/dL) lub umiarkowaną ciężką hemofilią (1-3 IU/dL) typu B;</li> <li>prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyny w surowicy ≤ 1,25 GGN);</li> <li>liczba płytek krwi w normie;</li> <li>prawidłowo czynność wątroby.</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekspozycja na krew lub produkty z krwi w przeszłości;</li> <li>iFIX;</li> <li>inne zaburzenia krzepnięcia krwi;</li> <li>zakażenie HIV-1, HIV-2, HAV, HBV, HCV;</li> <li>trudna kondycja medyczna lub społeczna;</li> <li>stosowanie badanego leku w ciągu 30 dni przed rozpoczęcie badania.</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]
rFIX	63	0,75 (0-14)	nie	11,6 (8,9)
<b>Przeptyw chorych</b>	Do badania włączono 67 chorych, 63 przyjęło min. 1 dawkę leku. Z badania utracono łącznie 23 (36,51%); powód: wycofanie zgody, 12 (19,04%); decyzja badaczy lub inwestora, 4 (6,35%); naruszenie protokołu badania, 4 (6,35%); wytworzenie inhibitorów FIX, 2 (3,17%); utrata z obserwacji.			
Wyniki				
<b>Ocena parametrów farmakokinetycznych:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>IR [(IU/dl)/(IU/kg)], średnia (SD): 0,68 (0,27).</li> </ul>				
<b>Ocena skuteczności klinicznej:</b>				
Odsetek chorych z ≥ 1 epizodem krwawienia: 27 (84%).				



**Shapiro 2005 (publikacja Shapiro 2005)**

Przeważająca większość epizodów krwawienia w grupie leczonej doraźnie (na którą nakładała się grupa leczona profilaktycznie) była przerywana za pomocą jednej infuzji (748 z 997 epizodów, 75%).

**Analiza bezpieczeństwa**

Najczęściej występujące AEs związane z leczeniem oraz nieznaną relacji z leczeniem we wszystkich grupach, n (%):

- Infekcja: 2 (3%)
- Wytworzenie iFIX: 2 (3%)
- Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej: 2 (3%)
- Pokrzywka: 3 (5%)

**Uwagi**

W celu oceny parametru IR pobrano krew przed i do 0,5 h po infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg oraz 4 i 24 h po infuzji na początku badania i następnie co 6 miesięcy po 4-dniowym okresie wypłukania.

Ocenę bezpieczeństwa przedstawione wyniki bezpieczeństwa odnoszą się do wszystkich leczonych grup – doraźnie, profilaktycznie (rutynowo i w razie wystąpienia krwawień/zdarzeń zwiększających ryzyko występowania krwawień) i okołoperacyjnie. Biorąc pod uwagę liczebności grup zakładamy, że pacjenci leczeni profilaktycznie byli również poddani leczeniu okołozabiegowemu oraz doraźnemu, dlatego w tabeli uwzględniono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane występujące we wszystkich grupach.

Tabela 116. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hua 2017.

<b>Hua 2017 (publikacja Hua 2017)</b>				
<b>Metodyka</b>				
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne, posttest ( <i>single-dose study</i> ) bez grupy kontrolnej i zaślepienia			
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVB	
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe	<b>Sponsor</b>	bd.	
<b>Okres obserwacji</b>	Po podaniu pojedynczej dawki			
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Podsumowanie tabelaryczne, graficzne i opisowe bezpieczeństwa i oceny farmakokinetycznej na podstawie wyników chorych, którzy przyjęli min. 1 dawkę badanego leku.			
<b>Interwencja i komparatory</b>				
<b>Ocena farmakokinetyki:</b> po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg.				
<b>Populacja</b>				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chłopcy w wieku <math>\geq 6</math> lat z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią typu B (<math>\leq 2</math> IU/dL),</li> <li>▪ Wcześniej leczeni</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie przedstawiono</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Wcześniejsze leczenie	Średnia masa ciała (SD) [kg]
rFIX	4	bd (7-10)	bd.	33,8 (6,2)

**Hua 2017 (publikacja Hua 2017)**

**Przebieg choroby** Wszyscy ukończyli badanie.

**Wyniki****Oceniane parametry farmakokinetyczne:**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 0,78 (26)
- AUC [IU×h/dl]: 784 (16)
- t<sub>1/2</sub> [h]: 27,9 (4,5)
- CL [ml/h/kg]: 6,38 (16)
- V<sub>ss</sub> [dl/kg]: 228 (20)
- MRT [h]: 35,8 (14)
- C<sub>max</sub> [IU/dL], średnia (SD): 6,38 (16)

**Analiza bezpieczeństwa**

- Nie oceniano

**Uwagi**

W celu oceny parametrów farmakokinetycznych pobrano krew na 2 h przed i 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72, 96 h po jednorazowej dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg; infuzja trwała ≤ 10 min.

Nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa ze względu na brak danych dla warstw wiekowych w tym zakresie.

Tabela 117. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Poon 2002.

**Poon 2002 (publikacja Poon 2002)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne, postmarketingowe, ( <i>surveillance</i> )		
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	20	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	bd.		

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby**

Parametr IR został oszacowany w grupie 41 dzieci w wieku ≤ 15 lat.

**Interwencja i komparatory**

**Ocena farmakokinetyki:** po dożylniej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg.

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	▪ nie przedstawiono			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	▪ nie przedstawiono			
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Wcześniejsze leczenie	Średnia masa ciała (SD) [kg]
rFIX	41	bd	bd	bd

**Poon 2002 (publikacja Poon 2002)**

**Przeptyw chorych** Do oceny parametru IR uwzględniono wyniki 126 pacjentów przyjmujących rFIX oraz wyniki 244 pacjentów przyjmujących rFIX obserwowanych pod kątem wytworzenia iFIX

**Wyniki**

W badaniu oceniono parametr farmakokinetyczny IR [(IU/dl)/(IU/kg)], średnia (SD): 0,64 (0,11).

**Analiza bezpieczeństwa**

- Nie oceniano

**Uwagi**

W celu oceny parametrów farmakokinetycznych pobrano próbkę krwi 5-30 min. po dożyłnej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg raz w okresie przejścia z leczenia pdFIX na leczenie rFIX po 7-dniowym okresie wypłukania i po zmianie leczenia – 2 lub 3 razy. Nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa ze względu na brak danych dla warstw wiekowych w tym zakresie.

Tabela 118. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Roth 2001.

**Roth 2001 (publikacja Roth 2001)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne, pretest/posttest		
<b>Skala NICE</b>	8/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	20	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	do 24 miesięcy		

**Analiza statystyczna i**

**oszacowanie wielkości próby** Analizę parametru IR dokonano u chorych którzy przyjęli pojedynczą dawkę rFIX w dawce 50 IU/kg.

**Interwencja i komparatory**

**Ocena farmakokinetyki:** po dożyłnej infuzji rFIX w dawce 50 IU/kg.

**Profilaktyka:** dawkowanie wg. Uznania lekarza, średnia: 43,07 (SD: 21,32), mediana: 40,90 (zakres: 6,5-224,6)

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chorzy z ciężką (&lt;1 IU/dL) lub umiarkowanie ciężką (1-5 IU/dL) hemofilią typu B,</li> <li>▪ Wcześniej leczeni pdFIX,</li> <li>▪ Prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyny w surowicy <math>\leq</math> 1,25 GGN),</li> <li>▪ Liczba płytek krwi <math>\geq</math>14<math>\times</math>10<sup>4</sup>.</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność iFIX obecnie lub w wywiadzie, wstrząsy anafilaktyczne w wyniku ekspozycji na leki FIX,</li> <li>▪ HIV seropozytywni z liczbą komórek CD4 &lt; 400 <math>\mu</math>L-1,</li> <li>▪ 5-krotny nadmiar aminotransferazy alaninowej</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Wcześniejsze leczenie	Średnia masa ciała (SD) [kg]
rFIX	56	bd	bd	bd

**Przeptyw chorych** Do badania przydzielono 57 osób, 56 przyjęło minimum jedną dawkę badanego leku (w tym 19 chorych w wieku < 15 lat), 1 osoba wycofała zgodę na udział w badaniu.

**Roth 2001 (publikacja Roth 2001)****Wyniki**

W badaniu oceniono parametr farmakokinetyczny IR [(IU/dl)/(IU/kg)], średnia (SD): 0,66 (0,22).

**Analiza bezpieczeństwa**

- Nie oceniano

**Uwagi**

W celu oceny parametrów farmakokinetycznych pobrano krew przed i 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72h raz na początku badania po 7-dniowym okresie wypłukania pro-duktów FIX.

Grupa profilaktyki rutynowej nie była opisana, ponieważ w badaniu nie wyróżniono wyników dla podgrupy dzieci w zakresie oceny skuteczności profilaktyki rutynowej. Podane dawkowanie profilaktyczne odnosi się do profilaktyki rutynowej oraz czasowej (z ang. *intermittent*) zapobiegającej krwawieniom, np. w czasie wyteżonego wysiłku.

### 16.11.3 Badania oceniające produkt Rixubis

Tabela 119. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Urański 2015*.

**Urański 2015 (publikacja Urański 2015)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia, pretest/posttest		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVB
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe, 6 krajów z Europy i Azji	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	badanie prowadzono od grudnia 2011 do maja 2013, mediana okresu leczenia: 7,52 (zakres: 7,23; 8,28) miesięcy		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Obliczenia wykonano w populacji ITT (z ang. intention-to-treat), gdyż uwzględniono wszystkich chorych włączonych do leczenia i wszyscy chorzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (wyjątek stanowiła początkowa ocena IR, w której uwzględniono jedynie 22 chorych)</p> <p>W badaniu podano opisową analizę bezpieczeństwa; natomiast farmakokinetykę ocenia-no za pomocą nieliniowego modelu efektów mieszanych; ABR obliczono z zależności: (liczba epizodów krwawienia/okres obserwacji leczenia w dniach) × 365,25.</p> <p>Parametr IR obliczono z zależności: zawartość czynnika IX [IU/dL] na 30 min. po infuzji podzielona przez dawkę leku [IU/kg].</p> <p>Zaplanowano rozmiar próby w liczbie 24 chorych (50% chorych w wieku &lt; 6 lat i 50% chorych w wieku od 6 do 12 lat) tak, by uzyskać wyniki dla przynajmniej 20 chorych; liczby te ustalono na podstawie wytycznych CHMB* dla badań klinicznych produktów FIX.</p>		

**Interwencja i komparatory**

**Ocena farmakokinetyki:** po dożylniej infuzji rFIX w dawce  $75 \pm 5$  IU/kg.

**Interwencja:** rFIX – produkt Rixubis (BAX326), profilaktyka: 1 infuzja dożylna 2 razy w tygodniu w dawce 50 (zakres: 40-80) IU/kg oraz leczenie doraźne w razie wystąpienia epizodu krwawienia: dawka ustalana przez badaczy w ten sposób, by uzyskać odpowiednią zawartość FIX we krwi. Dawkę obliczano z zależności: masa ciała pomnożona przez pożądany wzrost zawartości FI podzielone przez zaobserwowany odzysk.

**Dodatkowe leczenie:** bd.

**Leczenie zabronione:** bd.

## Urański 2015 (publikacja Urański 2015)

Populacja				
<b>Kryteria włączenia</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężka (aktywność FIX &lt; 1%) lub umiarkowanie ciężka (aktywność FIX 1-2%) hemofilia B</li> <li>▪ Wiek &lt; 12 lat</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie produktami FIX:</li> <li>▪ ≥150 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku 6-12 lat</li> <li>▪ ≥50 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku &lt; 6 lat</li> <li>▪ Immunokompetentni (liczba komórek CD4 ≥ 200/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność iFIX w wywiadzie</li> <li>▪ Reakcje alergiczne następujące po ekspozycji na produkty FIX</li> <li>▪ Rozsiana wewnątrznaczyniowa koagulacja</li> <li>▪ Fibrynliza</li> </ul>	
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Wcześniejsze leczenie	Stopień ciężkości hemofilii, n (%)
rFIX	23	6,94 (3,394)	Profilaktyka: 1 (4,35%) Doraźnie: 16 (69,57%) Oba schematy: 6 (26,09%)	Ciężka: 17 (73,91%) Umiarkowana: 6 (26,1%)
<b>Przebieg chorych</b>	Wszyscy z 23 zarejestrowanych chorych ukończyli badanie.			

## Urański 2015 (publikacja Urański 2015)

## Wyniki

**Ocena parametrów farmakokinetycznych:**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)], średnia (SD), mediana (zakres):
  - w całej grupie, n=22: 0,67 (0,16), 0,69 (0,31-1,00)
  - < 6 lat, n=10: 0,59 (0,13), 0,59 (0,31-0,75)
  - 6 do <12 lat, n=12: 0,73 (0,16), 0,71 (0,51-1,00)
- AUC [IU×h/dl], średnia (SD), mediana (zakres):
  - w całej grupie, n=23: 808,4 (149,14), 802,9 (488-1138)
  - < 6 lat, n=11: 723,7 (119,00), 717,2 (488-947)
  - 6 do <12 lat, n=12: 886,0 (133,66), 863,7 (730-1138)
- $t_{1/2}$  [h], średnia (SD), mediana (zakres):
  - w całej grupie, n=23: 25,31 (3,130), 24,48 (21,8-32,2)
  - < 6 lat, n=11: 27,67 (2,658), 27,28 (24,0-32,2)
  - 6 do <12 lat, n=12: 23,15 (1,582), 22,65 (21,8-27,4)
- CL [ml/h/kg], średnia (SD), mediana (zakres):
  - w całej grupie, n=23: 9,62 (1,689), 9,35 (6,9-14,4)
  - < 6 lat, n=11: 10,59 (1,650), 10,50 (8,1-14,4)
  - 6 do <12 lat, n=12: 8,74 (1,213), 8,63 (6,9-10,8)
- $V_{ss}$  [dl/kg], średnia (SD), mediana (zakres):
  - w całej grupie, n=23: 2,695 (0,6662), 2,692 (1,70-4,42)
  - < 6 lat, n=11: 3,225 (0,5233), 3,157 (2,65-4,42)
  - 6 do <12 lat, n=12: 2,209 (0,3165), 2,185 (1,70-2,70)
- MRT [h], średnia (SD), mediana (zakres):
  - w całej grupie, n=23: 27,85 (3,726), 26,77 (23,7-36,2)
  - < 6 lat, n=11: 30,62 (3,266), 30,08 (26,2-36,2)
  - 6 do <12 lat, n=12: 25,31 (1,830), 24,75 (23,7-30,3)

**Ocena skuteczności klinicznej:**

Odsetek chorych z  $\geq 1$  epizodem krwawienia: 14 (60,87%)

Roczna częstość krwawień (ABR) w całej leczonej populacji, N=23, mediana (IQR):

- AsBR: 0,0 (0,0; 0,0)
- ABR związane ze zranieniami: 1,9 (0,0; 4,0)
- ABR do stawów: 0,0 (0,0; 1,6)
- ABR poza stawami: 1,9 (0,0; 3,6)
- ABR ogółem: 2,0 (0,0; 4,2)

Większość epizodów krwawień występujących w czasie leczenia profilaktycznego (88,5%) była zatrzymywana za pomocą 1 lub 2 infuzji rFIX, średnia łączna dawka zatrzymująca pojedyncze krwawienie: 94,4 (52,41) IU/kg.

Mediana dawki profilaktycznej wyniosła 55,51 IU/kg (zakres: 46,4-70,2) (23 os.).

Skuteczność hemostatyczna w zatrzymywaniu krwotoków oceniana była w przypadku 96,2% z wszystkich epizodów krwawień jako bardzo dobra lub dobra.

**Analiza bezpieczeństwa**

Nie odnotowano AEs oraz SAEs ocenianych jako powiązanych z leczeniem produktem BAX326. Żaden z 23 pacjentów nie doświadczył ciężkiej reakcji alergicznej, epizodów zakrzepowych. Nie wystąpiły: iFIX, wiążące przeciwciała przeciwko FIX lub rFurynie oraz antyciała przeciwko białka CHO.

**SAEs niezwiązane z leczeniem**, liczba chorych, %, ogółem u 3 (13%) chorych:

**Urański 2015 (publikacja Urański 2015)**

- Podskórny krwotok: 1 (4,35%)
- Złamanie kości ramiennej: 1 (4,35%)
- zakażenie związane z urządzeniem do wkłucia centralnego, krwawienie do przestrzeni stawowych: 1 (4,35%)

**Uwagi**

Pomiar zawartości czynnika FIX w celu obliczenia parametru IR wykonany był po 30 minutach po infuzji leku.

Podana w raporcie wartości parametru IR odnoszą się do pomiaru wykonanego na początku badania.

**16.11.4 Badania oceniające produkt Alprolix**Tabela 120. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kids B-LONG*.**Kids B-LONG (publikacja Fischer 2017; NCT01440946)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVB
<b>Liczba ośrodków</b>	16 (międzynarodowe)	<b>Sponsor</b>	Biogen, Sobi
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana pozostawania w badaniu : 49,4 (IQR: 47,6; 50,0) tygodni, w podgrupie chorych < 6 lat mediana ta wyniosła 48,0 (IQR: 37,0; 50,0) tygodni, natomiast w podgrupie chorych 6-11 lat 50,0 (IQR: 48,3; 50,5) tygodni; pacjentów włączono w okresie od 11 maja 2012 roku do 24 listopada 2014 roku.		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Oceniane parametry farmakokinetyczne oraz wyniki skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy, prezentując średnie, mediany oraz odsetki pacjentów.		

**Interwencja i komparatory**

**Ocena farmakokinetyki:** po 72 godzinach wymywania (lub więcej) wcześniej stosowanego produktu FIX (ocena po 0, 0,5, 3, 10, 24 i 48 godzinach od podania dawki 50 IU/kg), oraz ocena produktu rFIXFc po 0, 0,5, 3, 10, 24, 72, 120 oraz 168 godzinach od podania dawki 50 IU/kg

**Interwencja:** rFIXFc– produkt Alprolix, początkowo 1 infuzja na tydzień (dożylnie) preparatu rFIXFc (Alprolix) w dawce 50-60 IU/kg. Kolejne dawki dostosowywano indywidualnie do pacjenta (maksymalna dawka 100 IU/kg, maksymalna częstość 2 razy w tygodniu)

**Dodatkowe leczenie:** bd.

**Leczenie zabronione:** bd.

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chłopcy w wieku &lt; 12 lat</li> <li>▪ Hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq</math> 2%; udokumentowane w kartotece medycznej pacjenta na podstawie badań laboratoryjnych)</li> <li>▪ <math>\geq</math> 50 dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia (rekombinowane lub osoczopochodne, w tym koncentrat czynników zespołu protrombiny; nie uwzględniano przy tym produktów krwiopochodnych m.in. osocza świeżo mrożonego)</li> <li>▪ Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX obecnie lub w wywiadzie (obejmowało to, co najmniej dwa ujemne wyniki laboratoryjne i/lub prawidłowe wartości testów odzysku [<i>recovery test</i>] w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji na produkty FIX i brak objawów</li> </ul>
---------------------------	--

**Kids B-LONG (publikacja Fischer 2017; NCT01440946)**

klinicznych wskazujących na obniżoną odpowiedź na podanie FIX; stwierdzenie inhibitorów w rodzinie nie wyklucza pacjentów z badania)

- Brak mierzalnej aktywności inhibitorów FIX w trakcie skryningu
- Waga  $\geq 13$  kg
- Przy rozpoznaniem HIV wymagane były następujące wartości parametrów laboratoryjnych: liczba płytek krwi  $\geq 100000/l$ , liczba CD4  $\geq 200/\mu l$  oraz miano wirusa  $< 400$  kopii/ml
- Gotowość opiekuna prawnego do ukończenia szkolenia z zakresu korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta oraz do jego wykorzystywania w czasie próby
- Zdolność opiekuna prawnego do zrozumienia celu i ryzyka badania i wyrażenie świadomej zgody na udział w nim

**Kryteria wykluczenia**

- Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B
- Wstrząs anafilaktyczny związany z jakimkolwiek FIX lub dożylnym podaniem immunoglobuliny
- Aktywna choroba nerek lub wątroby (według oceny badacza i kartoteki medycznej)
- Poważna i klinicznie istotna choroba współwystępująca, która mogłaby uniemożliwić choremu udział w badaniu
- Obecne leczenie ogólnoustrojowe za pomocą chemioterapii i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem stosowania steroidów w leczeniu astmy lub terapii ostrych epizodów alergicznych bądź rutynowych szczepień
- Udział w innych badaniach klinicznych z wykorzystaniem leków w ciągu ostatnich 30 dni
- Przeprowadzona operacja w ciągu 30 dni przed skryningiem (dopuszczono możliwość jego przeprowadzenia po minięciu tego okresu)

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (IQR) [lata]	Wcześniejsza częstość krwawień (w ciągu ostatniego roku), mediana (IQR)	Rodzaj wcześniej stosowanych FIX, n (%)
Populacja badania ogółem	30	5,0 (2,0; 8,0)	2,5 (0,0; 5,0)	Osoczo pochodne: 3 (10%) Rekombinowane: 28 (93%)
Dzieci < 6 lat	15	2,0 (2,0; 4,0)	3,0 (0,0; 5,0)	Osoczo pochodne: 2 (13%) Rekombinowane: 14 (93%)
Dzieci 6-11 lat	15	8,0 (7,0; 9,0)	2,0 (0,0; 5,0)	Osoczo pochodne: 1 (7%) Rekombinowane: 14 (93%)

**Przebieg chorych**

W badaniu Kids B-LONG uwzględniono 30 pacjentów – każdy z nich otrzymał przynajmniej 1 dawkę przewidzianego w badaniu leczenia i zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wśród tych chorych, 15 było w wieku < 6 lat, natomiast pozostałych 15 stanowiło grupę wiekową 6-11 lat. Ocena farmakokinetyczną przeprowadzono u 24 chorych (11 z grupy < 6 lat oraz 13 z grupy 6-11 lat). Badanie Kids B-LONG ukończyło 27 (90%) uczestniczących chorych, natomiast 3 (10%) pacjentów zakończyło badanie przedwcześnie: 2 (6,7%) z powodu utraty z obserwacji (po jednym w każdej z grup wiekowych) oraz 1 w wyniku decyzji lekarza (pacjent w grupie dzieci < 6 lat).

**Wyniki****Ocena farmakokinetyczna, podgrupa < 6 lat (n = 11) vs 6-11 lat (n = 13), średnia (95% CI)**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 0,6 (0,5; 0,7) vs 0,7 (0,6; 0,8)
- AUC [IU×h/dl]: 22,7 (20,3; 25,4) vs 28,5 (24,5; 33,3)
- $t_{1/2}$  [h]: 66,5 (55,9; 79,1) vs 70,3 (61,0; 81,2)
- CL [ml/h/kg]: 4,4 (3,9; 4,9) vs 3,5 (3,0; 4,1)
- $V_{ss}$  [dl/kg]: 365,1 (316,2; 421,6) vs 289,0 (236,7; 352,9)
- MRT [h]: 83,7 (71,8; 97,5) vs 82,5 (72,7; 93,6)

**Ocena skuteczności klinicznej:**



**Kids B-LONG (publikacja Fischer 2017; NCT01440946)**

Odsetek chorych z  $\geq 1$  epizodem krwawienia: 20 (66,7%) ogółem, 9 (60,0%) < 6 lat, 11 (73,3%) 6-11 lat

Średnioroczna częstość krwawień (ABR), mediana (IQR), populacja ogółem vs pacjenci < 6 lat vs pacjenci 6-11 lat

- ABR: 2,0 (0,0; 3,1) vs 1,1 (0,0; 2,9) vs 2,1 (0,0; 4,2)
- AsBR: 0,0 (0,0; 1,2) vs 0,0 (0,0; 1,1) vs 0,0 (0,0; 2,1)
- ABR, krwotoki pourazowe: 0,5 (0,0; 2,2) vs 0,0 (0,0; 2,2) vs 1,1 (0,0; 2,2)
- ABR, krwotoki do stawów: 0,0 (0,0; 1,1) vs 0,0 (0,0; 0,0) vs 1,1 (0,0; 2,1)

Przeciętna dawka/infuzję potrzebna do zatrzymania epizodu krwawienia, mediana (IQR) [IU/kg]: 63,5 (48,9; 99,4) ogółem, 63,7 (50,7; 95,5) dzieci < 6 lat, 62,9 (47,2; 106,6) dzieci 6-11 lat

Przeciętna tygodniowa dawka profilaktyczna, mediana (IQR) [IU/kg]: 58,6 (52,3; 64,8) ogółem, 59,4 (53,0; 64,8) dzieci < 6 lat, 57,8 (51,7; 65,0) dzieci 6-11 lat

**Analiza bezpieczeństwa**

Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego, a ciężkie nasilenie zaobserwowano jedynie w przypadku urazu głowy (1 przypadek u dziecka w wieku < 6 lat) oraz infekcji ucha (również 1 przypadek w grupie < 6 lat). Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (łagodne u 6 pacjentów i umiarkowane u 1), upadki (łagodne u 4 i umiarkowane u 2), urazy głowy (łagodne u 3 i ciężkie u 1) oraz gorączka (łagodna u 3, umiarkowana u 1). Autorzy podali, że 26 (87%) chorych miało więcej niż 1 zdarzenie niepożądane: 12 (80%) w grupie < 6 lat oraz 14 (93%) w grupie 6-11 lat.

U jednego chorego w wieku 3 lat stwierdzono spadek apetytu, który badacze uznali za AE związane z prowadzonym leczeniem (zdarzenie miało łagodne nasilenie, nie zostało uznane za ciężkie i choć nie ustąpiło do końca badania, nie doprowadziło do zmian w terapii ani jej zaprzestania). U 4 pacjentów (3 w wieku < 6 lat i 1 w wieku 6-11 lat) stwierdzono 11 ciężkich zdarzeń niepożądanych – żadne z nich nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem.

U żadnego pacjenta w próbie Kids B-LONG nie stwierdzono inhibitorów (przeciwciał neutralizujących) rFIXFc. Szacowana częstość występowania inhibitorów wyniosła 0% (95% CI: 0,0; 14,3). Nie odnotowano żadnego przypadku wstrząsu anafilaktycznego, jak i poważnych reakcji nadwrażliwości na rFIXFc, ani także zdarzeń zakrzepowych i zgonów.

**Uwagi**

Pacjenci biorący udział w badaniu Kids B-LONG mogli następnie uczestniczyć w dodatkowym badaniu B-YOND, gdzie mogli kontynuować leczenie preparatem Alprolix.

Tabela 121. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania B-YOND.

**B-YOND (publikacja Pasi 2017; NCT01425723)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVB
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (międzynarodowe)	<b>Sponsor</b>	Biogen, Sobi
<b>Okres obserwacji</b>	brak szczegółowych danych, podano że odcięcie danych dla przedstawionej analizy nastąpiło 17 października 2014 r.		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Oceniane parametry farmakokinetyczne oraz wyniki skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy, prezentując średnie, mediany oraz odsetki pacjentów.		

**Interwencja i komparatory**

**B-YOND (publikacja Pasi 2017; NCT01425723)**

**Ocena farmakokinetyki:** nie prowadzono

**Interwencja:** rFIXFc – produkt Alprolix, podawany w schematach:

- **Profilaktyka cotygodniowa:** 20-110 IU/kg rFIXFc co tydzień
- **Profilaktyka indywidualna:** 100 IU/kg rFIXFc co 8-16 dni, z dawkowaniem ustalonym na podstawie profilu obserwowanego w badaniu macierzystym, oraz indywidualnego profilu PK
- **Profilaktyka zmodyfikowana:** grupa otrzymywała całkowicie spersonalizowaną terapię (w przypadku osób w wieku < 12 lat, dawkowanie mogło być dopasowane z maksymalną dawką 100 IU/kg)

**Dodatkowe leczenie:** bd.

**Leczenie zabronione:** bd.

Populacja			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ukończenie badania <i>Kids B-LONG</i> lub <i>B-LONG</i> oraz wyrażenie zgody na udział w badaniu (w przypadku osób niepełnoletnich, zgody udzielał prawny opiekun)</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wysoka aktywność inhibitorów (miano <math>\geq 5,00</math> BU/ml, potwierdzone w dwóch kolejnych niezależnych pomiarach w odstępie 2-4 tygodni)</li> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym</li> <li>▪ Brak możliwości współpracy w zakresie czynności niezbędnych do prowadzenia badania</li> </ul>		
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Rasa, n (%)
Dzieci < 6 lat	9	4,0 (3-5)	Biała: 6 (66,7%) Czarna: 1 (11,1%) Azjatycka: 2 (22,2%) Inna: 0 (0%)
Dzieci 6-11 lat	14	9,5 (7-12)	Biała: 9 (64,3%) Czarna: 1 (7,1%) Azjatycka: 3 (21,4%) Inna: 1 (7,1%)
<b>Przeptyw chorych</b>	Do badania <i>B-YOND</i> włączono łącznie 23 pacjentów uczestniczących w próbie <i>Kids B-LONG</i> – w momencie prowadzenia analizy opisanej w publikacji <i>Pasi 2017</i> , żaden pacjent nie zakończył przedwcześnie badania, natomiast planowe zakończenie leczenia odnotowano u 2 (8,7%) chorych. Wszyscy (n = 23) pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.		
Wyniki			

**Ocena farmakokinetyczna:** nie wykonano

**Ocena skuteczności klinicznej:**

Profilaktyka cotygodniowa, pacjenci < 6 lat (n = 8) vs pacjenci 6-11 lat (n = 10), mediana (IQR):

- ABR: 0,00 (0,00; 1,30) vs 2,65 (1,07; 3,21)
- AsBR: 0,00 (0,00; 0,00) vs 0,00 (0,00; 3,15)
- ABR, krwotoki pourazowe: 0,00 (0,00; 0,00) vs 0,97 (0,00; 2,14)
- ABR, krwotoki do stawów (spontaniczne): 0,00 (0,00; 0,00) vs 0,00 (0,00; 1,61)

Profilaktyka indywidualna, pacjenci 6-11 lat (n = 5), mediana (IQR):

- ABR: 2,37 (1,99; 6,28)
- AsBR: 0,00 (0,00; 0,90)
- ABR, krwotoki pourazowe: 1,18 (0,90; 1,99)
- ABR, krwotoki do stawów (spontaniczne): 0,00 (0,00; 0,00)

**B-YOND (publikacja Pasi 2017; NCT01425723)**

Profilaktyka zmodyfikowana, pacjenci 6-11 lat (n = 1), wartość średniorocznej częstości:

- ABR: 3,13
- AsBR: 0,00
- ABR, krwotoki pourazowe: 0,00
- ABR, krwotoki do stawów (spontaniczne): 3,13

**Analiza bezpieczeństwa**

Wśród 23 pacjentów badania B-YOND, którzy uprzednio uczestniczyli w próbie Kids B-LONG, zdarzenia niepożądane odnotowano u 17 (73,9%) chorych, przy czym ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) stwierdzono jedynie u 2 (8,7%) pacjentów. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w grupie ocenianych chorych były upadki, które stwierdzono u 5 (21,7%) chorych, a w dalszej kolejności zapalenie błony śluzowej nosa i gardła u 4 (17,4%) chorych oraz alergia sezonowa u 3 (13,0%) chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane u 2 chorych należały do kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych u jednego z pacjentów, oraz do kategorii urazów, zatruc i powikłań po zabiegach u drugiego.

**Uwagi**

- Leczenie doraźne epizodów krwawień prowadzono w dawce ustalonej indywidualnie; pacjenci w wieku  $\geq 12$  lat mogli przejść z leczenia profilaktycznego na leczenie doraźne za zgodą lekarza prowadzącego (dzieci w wieku  $< 12$  lat nie mogły zakończyć profilaktycznego leczenia)
- W badaniu nie prowadzono oceny farmakokinetycznej

Tabela 122. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Wang 2018.

**Wang 2018 (publikacja Wang 2018; NCT: bd)****Metodyka**

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	1	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	bd.		

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby**

Oceniane parametry przedstawiono w sposób opisowy, prezentując średnie, mediany oraz odsetki pacjentów.

Nie podano informacji o szacowaniu wielkości próby

**Interwencja i komparatory**

Badanie Wang 2018 nie miało założonego z góry schematu interwencji, jedynym warunkiem było otrzymanie rFVIIIc lub rFIXFc przez pacjenta – nie przedstawiono w nim szczegółowych informacji o dawkowaniu leczenia w populacji dzieci, wiadomo jednak, że pacjenci otrzymywali preparat Alprolix, i najczęściej stosowano schemat podawania co tydzień (16/19 [84,2%] pacjentów otrzymujących rFIXFc, bez względu na wiek)

**Populacja**

Kryteria włączenia	▪ uwzględniono rekordy pacjentów chorych na hemofilię A lub B, którzy otrzymali oceniane leczenie (rekombinowane czynniki krzepnięcia powiązane z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1, IX oraz VIII)
Kryteria wykluczenia	▪ nie przedstawiono
Charakterystyka populacji	W przypadku próby Wang 2018 autorzy nie przedstawili osobnych charakterystyk dla populacji uwzględnionej w niniejszej analizie, czyli chorych z hemofilią B w wieku $< 18$ lat otrzymujących leczenie rFIXFc. W przypadku tego badania wiadomo, że preparat rFIX otrzymało 12 osób w wieku

**Wang 2018 (publikacja Wang 2018; NCT: bd)**

do 18 r.ż. Ogółem, w całej badanej populacji mediana wieku wyniosła 15,7 (zakres: 13-18) lat wśród dzieci 13-18 lat, 8,5 (7-12) lat wśród dzieci 7-12 lat, 4,8 (3-6) lat w grupie dzieci 3-6 lat oraz 2,0 (2-2) lat w grupie dzieci 0-2 lat.

**Przebieg chorych**

Z uwagi na retrospektywny charakter badania Wang 2018, gdzie wybrano do analizy rekordy pacjentów, nie było przebiegu chorych – ogólnie, uwzględniono dane dla 36 pacjentów (17 otrzymujących rFVIII-Fc oraz 19 otrzymujących rFIX-Fc), w tym 12 dzieci (chorzy ≤ 18 lat) z hemofilią B otrzymujących leczenie rFIX-Fc.

**Wyniki**

**Ocena farmakokinetyczna:** nie wykonano

**Ocena skuteczności klinicznej:**

Ogółem, w badaniu (w populacji dzieci z hemofilią typu B) odnotowano 8 epizodów krwawień u 4 dzieci: 3 epizody zaobserwowano u 1 (100%) pacjenta w wieku 3-6 lat, 1 epizod u 1 (16,7%) w wieku 7-12 lat, oraz 4 epizody u 2 (50%) chorych w wieku 13-18 lat. U pacjenta z grupy wiekowej 0-2 lat nie odnotowano żadnego przypadku epizodu krwawienia. W przypadku pacjentów z grupy 3-6 lat oraz 7-12 lat, wszystkie epizody miały charakter krwawień spontanicznych, natomiast w grupie starszych dzieci wszystkie obserwowane krwawienia nastąpiły w wyniku urazu.

**Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu Wang 2018 nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla dzieci z hemofilią typu B otrzymujących preparat rFIX-Fc

**Uwagi**

- Badanie retrospektywne oceniające preparaty VIII oraz IX czynnika krwi, związanych z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1, w populacji odpowiednio chorych z hemofilią A oraz B
- Wyniki dla dzieci z hemofilią typu B otrzymujących rFIX-Fc zostały podane jedynie dla podgrupy, odnośnie odsetka osób z krwawieniem oraz liczby krwawień

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	27
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	28
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	28
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	29
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.....	33
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych oceniających preparat Idelvion.....	34
Tabela 7. Charakterystyka metodyki włączonych badań; Idelvion (albutrepenonakog alfa) w populacji dzieci.....	44
Tabela 8. Przebieg chorych w badaniach <i>PROLONG-9FP</i> i <i>PROLONG-9FPc</i> , Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	46
Tabela 9. Kryteria selekcji w badaniu <i>PROLONG-9FP</i> , Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	47
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań <i>PROLONG-9FP</i> , <i>Oldenburg 2019</i> i <i>PROLONG-9FPc</i> , Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	48
Tabela 11. Opis interwencji ocenianej w badaniach <i>PROLONG-9FP</i> , <i>Oldenburg 2019</i> i <i>PROLONG-9FPc</i> , Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	52
Tabela 12. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP vs FIX, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	54
Tabela 13. Ocena średniorocznej częstości krwawień, rIX-FP, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	55
Tabela 14. Charakterystyka epizodów krwawień, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	57
Tabela 15. Liczba iniekcji rIX-FP koniecznych do uzyskania hemostazy, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	58
Tabela 16. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rIX-FP, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	59
Tabela 17. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs FIX, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	61
Tabela 18. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs FIX, badania <i>PROLONG-9FP</i> i <i>Oldenburg 2019</i> .....	62
Tabela 19. Ocena jakości życia pacjentów, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	63
Tabela 20. Ocena satysfakcji z leczenia wg opiekunów, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	64
Tabela 21. Ocena skuteczności oraz kluczowych socjalno-demograficznych parametrów, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	65
Tabela 22. Ocena skuteczności, rIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku < 12 lat.....	66
Tabela 23. Zużycie leku, rIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku < 12 lat.....	67
Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	68
Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa, rIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku < 12 lat.....	70
Tabela 26. Zestawienie analizowanych badań, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.....	72
Tabela 27. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.....	77

Tabela 28. Średnioroczne częstości krwawień, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc.....	79
Tabela 29. Charakterystyka epizodów krwawień, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc. ....	80
Tabela 30. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc. ....	81
Tabela 31. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc. ....	82
Tabela 32. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs rFIX vs rFIXFc. ....	83
Tabela 33. Porównanie oceny skuteczności faz wydłużonych, rIX-FP vs rFIXFc. ....	84
Tabela 34. Zestawienie oceny bezpieczeństwa, rIX-FP vs rFIX.....	86
Tabela 35 Charakterystyka metodyki badań w populacji mieszanej; Idelvion (albutrepenonakog alfa). ....	89
Tabela 36. Przepływ chorych w badaniach prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	91
Tabela 37. Kryteria selekcji w badaniach prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa). ....	94
Tabela 38. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań oceniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion ( <i>albutrepenonakog alfa</i> ).....	96
Tabela 39. Opis interwencji ocenianej w badaniach uwzględniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion ( <i>albutrepenonakog alfa</i> ).....	98
Tabela 40. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP, badania <i>PROLONG-9FPa</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> . ...	100
Tabela 41. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP vs rFIX, badanie <i>PROLONG-9FP0</i> .....	101
Tabela 42. Porównanie stosunku wartości poszczególnych parametrów farmakokinetycznych, rIX-FP vs rFIX, badanie <i>PROLONG-9FP0</i> . ....	102
Tabela 43. Ocena średniorocznej częstości krwawień, badanie <i>PROLONG-9FPa</i> , <i>PROLONG-9FPb</i> oraz <i>Oldenburg 2019</i> .....	103
Tabela 44. Charakterystyka epizodów krwawień, badania <i>PROLONG-9FPa</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> . ....	105
Tabela 45. Charakterystyka epizodów krwawień oraz liczba iniekcji rIX-FP koniecznych do uzyskania hemostazy, badania <i>PROLONG-9FPa</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> . ....	106
Tabela 46. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rIX-FP, badanie <i>PROLONG-9FPa</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> .....	107
Tabela 47. Zużycie rIX-FP – przed i w trakcie operacji, publikacja <i>Curtin 2020</i> (badania <i>PROLONG-9FP</i> , <i>PROLONG-9FPb</i> oraz <i>PROLONG-9FPc</i> ). ....	109
Tabela 48. Pooperacyjne zużycie rIX-FP, publikacja <i>Curtin 2020</i> (badania <i>PROLONG-9FP</i> , <i>PROLONG-9FPb</i> oraz <i>PROLONG-9FPc</i> ).....	111
Tabela 49. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs rFIX, badanie <i>PROLONG-9FPb</i> .....	112
Tabela 50. Ocena skuteczności, rIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych.....	114
Tabela 51. Porównanie skuteczności między poszczególnymi schematami dawkowania, rIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych.....	115

Tabela 52. Zużycie leku, rIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych t. ....	116
Tabela 53. Aktywność FIX w stanie równowagi ( <i>steady-state</i> ; %), rIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych. ....	116
Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa w badaniach <i>PROLONG-9FPa</i> , <i>Santagostino 2012</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> . ....	117
Tabela 55. Ocena bezpieczeństwa, rIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych. ....	119
Tabela 56 Charakterystyka metodyki włączonego badania <i>Rampotas 2020</i> ; <i>Idelvion</i> vs <i>Alprolix</i> w populacji mieszanej. ....	120
Tabela 57 Przepływ chorych w badaniu <i>Rampotas 2020</i> ; <i>Idelvion</i> vs <i>Alprolix</i> w populacji mieszanej. ....	121
Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badania <i>Rampotas 2020</i> ; <i>Idelvion</i> vs <i>Alprolix</i> . ....	122
Tabela 59. Opis interwencji ocenianej w badaniu <i>Rampotas 2020</i> ; <i>Idelvion</i> (albutrepenonakog alfa) vs <i>Alprolix</i> (eftrepenonakog alfa). ....	122
Tabela 60. Ocena średniorocznej częstości krwawień, badanie <i>Rampotas 2020</i> . ....	123
Tabela 61. Ocena QoL, badanie <i>Rampotas 2020</i> . ....	124
Tabela 62. Tabelaryczna lista zdarzeń niepożądanych podczas terapii rIX-FP, <i>ChPL Idelvion 2020</i> . ....	127
Tabela 63. Badania w toku oceniające preparat <i>Idelvion</i> . ....	130
Tabela 64 Charakterystyka metodyki badań oceniających <i>BeneFIX</i> (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	159
Tabela 65. Przepływ chorych w badaniach oceniających <i>BeneFIX</i> (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	159
Tabela 66. Kryteria selekcji w badaniach oceniających <i>BeneFIX</i> (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	161
Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach oceniających <i>BeneFIX</i> (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	162
Tabela 68. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach oceniających <i>BeneFIX</i> (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	164
Tabela 69. Ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniach oceniających <i>BeneFIX</i> (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	165
Tabela 70. Ocena średniorocznej częstości krwawień spontanicznych w badaniu <i>Monahan 2010</i> ; <i>BeneFIX</i> (rekombinowany czynnik IX -rFIX). ....	166
Tabela 71. Charakterystyka epizodów krwawień w badaniach <i>Monahan 2010</i> i <i>Shapiro 2005</i> ; <i>BeneFIX</i> (rekombinowany czynnik IX -rFIX). ....	167
Tabela 72. Ocena odpowiedzi hemostatycznej w badaniu <i>Monahan 2010</i> ; <i>BeneFIX</i> (rekombinowany czynnik IX - rFIX). ....	167



Tabela 73. Podsumowanie ekspozycji na lek ( <i>summary of exposure</i> ) w zastosowaniu okołozabiegowym, rFIX, badanie <i>Shapiro 2005</i> .....	168
Tabela 74. Zużycie leku w badaniach <i>Monahan 2010</i> oraz <i>Shapiro 2005</i> ; BeneFIX (rekombinowany czynnik IX - rFIX). .....	170
Tabela 75. Zdarzenia niepożądane związane z rFIX w badaniach <i>Monahan 2010</i> i <i>Shapiro 2005</i> ; BeneFIX (rekombinowany czynnik IX - rFIX). .....	170
Tabela 76 Charakterystyka metodyki badania <i>Urański 2015</i> ; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX). .....	172
Tabela 77. Przepływ chorych w badaniu <i>Urański 2015</i> ; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX). .....	173
Tabela 78. Przepływ chorych w badaniu <i>Urański 2015</i> ; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX). .....	173
Tabela 79. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniu <i>Urański 2015</i> , Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX). .....	174
Tabela 80. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu w badaniu <i>Urański 2015</i> ; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).....	175
Tabela 81. Ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniu w badaniu <i>Urański 2015</i> ; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).....	176
Tabela 82. Ocena średniorocznej częstości krwawień w badaniu w badaniu <i>Urański 2015</i> ; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX).....	177
Tabela 83. Charakterystyka epizodów krwawień w badaniu w badaniu <i>Urański 2015</i> ; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX). .....	178
Tabela 84. Ocena odpowiedzi hemostatycznej w badaniu w badaniu <i>Urański 2015</i> ; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX). .....	179
Tabela 85. SAEs niezwiązane z leczeniem w badaniu <i>Urański 2015</i> ; Rixubis (rekombinowany czynnik IX – rFIX). .....	180
Tabela 86 Charakterystyka metodyki badań oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	181
Tabela 87. Przepływ chorych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	182
Tabela 88. Kryteria selekcji w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	184
Tabela 89. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci (badania <i>Kids B-LONG</i> oraz <i>B-YOND</i> ).....	187
Tabela 90. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.....	190
Tabela 91. Ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci (badanie <i>Kids B-LONG</i> ). .....	191

Tabela 92. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych po podaniu rFIXFc i w ramach wcześniejszego leczenia rFIX; badanie <i>Kids B-LONG</i> . .....	192
Tabela 93. Analiza epizodów krwawień w badaniach <i>Kids B-LONG</i> oraz <i>B-YOND</i> ; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX). .....	193
Tabela 94. Charakterystyka epizodów krwawień w badaniach <i>Kids B-LONG</i> oraz <i>B-YOND</i> ; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX). .....	194
Tabela 95. Analiza epizodów krwawień w badaniu <i>Wang 2018</i> ; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX). .....	195
Tabela 96. Powodzenie leczenia w badaniach <i>Kids B-LONG</i> oraz <i>B-YOND</i> ; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX). .....	196
Tabela 97. Zużycie leku w badaniu <i>Kids B-LONG</i> ; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX). .....	198
Tabela 98. Zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 5\%$ chorych) odnotowane w badaniu <i>Kids B-LONG</i> ; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX). .....	200
Tabela 99. SAEs odnotowane w badaniu <i>Kids B-LONG</i> ; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX). .....	201
Tabela 100. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu <i>B-YOND</i> ; Alprolix (rekombinowany czynnik IX -rFIX). .....	202
Tabela 101. Domeny oraz liczba elementów kwestionariusza HAEMO-QOL. ....	204
Tabela 102. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	205
Tabela 103. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ). ....	208
Tabela 104. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	225
Tabela 105. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	225
Tabela 106. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	225
Tabela 107. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FP</i> (populacja dzieci). ....	226
Tabela 108. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Oldenburg 2019</i> . ....	229
Tabela 109. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FPa</i> (populacja mieszana). ....	232
Tabela 110. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FP0</i> . ....	233
Tabela 111. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FPb</i> . ....	235
Tabela 112. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FPc</i> (populacje dzieci w wieku $< 12$ lat oraz dzieci w wieku $\geq 12$ lat i dorosłych). ....	239
Tabela 113. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Rampotas 2020</i> . ....	244
Tabela 114. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Monahan 2010</i> . ....	246
Tabela 115. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Shapiro 2005</i> . ....	248
Tabela 116. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Hua 2017</i> . ....	249
Tabela 117. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Poon 2002</i> . ....	250
Tabela 118. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Roth 2001</i> . ....	251

---

Tabela 119. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Urański 2015</i> . .....	252
Tabela 120. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kids B-LONG</i> . .....	255
Tabela 121. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>B-YOND</i> . .....	257
Tabela 122. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Wang 2018</i> . .....	259

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	42
--	----

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>
- APD Idelvion 2020** ██████████ Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2020
- Bjorkman 2001** Bjorkman S, Shapiro AD, Berntorp E. Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis. *Haemophilia* 2001; 7(2):133-139
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Castaman 2017** Castaman G, Gill JC, Roberts J, Jochems J, Li Y, Seifert W. High and sustained observed trough FIX activity levels with prophylactic dosing of IDELVION (rIX-FP) in patients with haemophilia B. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1772.
- CHMP 2009** European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline in the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-Derived Factor IX Products. EMEA. 2009. CHMP/BPWP/144552/2009
- ChPL Idelvion 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Idelvion, uaktualnienie decyzją z dnia 30 października 2019 r., dostępna pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Curtin 2020** Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Negrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thromb Res* 2020; 188:85-89
- Davis 2019** Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *J Med Econ* 2019; 22(10):1014-1021
- EMA 2010** European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Recombinant fusion protein linking human coagulation factor IX with human albumin for the treatment of haemophilia B. EMA/COMP/816162/2009. 2 March 2010. Dostęp on-line pod adresem : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/03/WC500075161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/03/WC500075161.pdf)
- EMA 2020** What are the risks associated with Idelvion?  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idelvion>  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.
- EQ-5D-5L 2020** Kwestionariusz EQ-5D-5L. Opis oraz wersja elektroniczna (demo) dostępne on-line: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>  
Data ostatniego dostępu: 09.04.2020 r.

- Escobar 2017** Escobar M, Santagostino E, Lessinger C, Shapiro A, Oldenburg J, Pan-Petesh B, Seifert W. Prophylaxis with rIX-FP reduces consumption compared with previous FIX in both adult and pediatric patients. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB952.
- EudraVigilance 2020** European database of suspected adverse drug reaction report.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.
- FDA 2020** FDA approves first coagulation factor-albumin fusion protein to treat patients with hemophilia B  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-coagulation-factor-albumin-fusion-protein-treat-patients-hemophilia-b>  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).  
Dostępne on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.
- Fischer 2017** Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, Diao L, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(2):e75-e82
- Gill 2019** Gill JC, Roberts J, Li Y, Castaman G. Sustained high trough factor IX activity levels with continued use of rIX-FP in adult and paediatric patients with haemophilia B. *Haemophilia* 2019; 25(3):e219-e222
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hozo 2005** Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13. doi:10.1186/1471-2288-5-13.
- Hua 2017** Hua B, Wu R, Sun F, Luo B, Alvey C, LaBadie R R, Qu P R, Korth-Bradley J M, Rendo P. Confirmation of longer FIX activity half-life with prolonged sample collection after single doses of non-acog alfa in patients with haemophilia B. 2017; 117:1052-1057
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kenet 2016** Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, Mancuso M, Curtin J, Voigt C, Li Y, Jacobs I, Santagostino E, Álvarez-Roman M-T, Chan A, Barnes C, Blatny J, Meunier S, Komrska V, Laws H-J, Morfini M, Blazek B. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children: Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost* 2016; 116(4):659-668
- Kenet 2020** Kenet G, Chambost H, Male C, Halimeh S, Lambert T, Li Y, Seifert W, Santagostino E. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. *Thromb Haemost* 2020
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.

- Mancuso 2017** Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *J Clin Med* 2017; 6(4)
- Mancuso 2020** Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, Lissitchkov T, Nagao A, Seifert W, Li Y, Santagostino E. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2020
- Mannucci 2014** Mannucci PM, Franchini M. Emerging drugs for hemophilia B. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014; 19(3):407-414
- Mannucci 2014** Mannucci PM, Franchini M. Emerging drugs for hemophilia B. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014; 19(3):407-414
- Martinowitz 2013** Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 2:S11-4
- Martinowitz 2013a** Martinowitz U, Lubetsky A, Santagostino E, et al. Efficacy, PK and safety results of a Phase I/II clinical study of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIXFP) in previously treated patients with hemophilia B [abstract OC 70.2]. *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 2):240-1
- Martinowitz 2015** Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, Jacobs I, Wuerfel T, Santagostino E. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* 2015; 21(6):784-790
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Monahan 2010** Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010; 16(3):460-468
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Négrier 2016** Négrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, Lopez-Fernandez MF, Mahlangu J, Pabinger I, Li Y, Wolko D, Voigt C, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* 2016; 22(4):e259-e266
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Oldenburg 2019** Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy. *Curr Med Res Opin* 2020; 36(1):9-15
- Pasi 2017** Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Nolan B, Perry DJ, Kulkarni R, Ozelo M, Mahlangu J, Shapiro AD, Baker RI, Bennett CM, Barnes C, Oldenburg J, Matsushita T, Yuan H, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G, Mei B. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thromb Haemost* 2017; 117(3):508-518
- Poon 2002** Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost* 2002; 87(3):431-435

- PPL Idelvion 2020** Projekt programu lekowego „Zapobieganie Krwawieniom U Dzieci Z Hemofilią B (ICD-10 D67) Albutrepenonakogiem Alfa – Długodziałającym Rekombinowanym Czynnikiem Krzepnięcia IX Połączonym Z Rekombinowaną Albuminą”. Dokument z 5 czerwca 2017 roku.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field\\_ema\\_committee%253Atitle\\_field/PRAC](https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_committee%253Atitle_field/PRAC)  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.
- Rampotas 2020** Rampotas A, Desborough MJR, Raza-Burton S, Taylor S, Wilkinson A, Hall GW, Shapiro S, Curry N. A single centre retrospective study of low dose prophylaxis with extended half-life factor IX for severe haemophilia B. *Haemophilia* 2020
- Riva 2010** Riva S, Bullinger M, Amann E, von Mackensen S. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:139. doi:10.1186/1477-7525-8-139.
- Roth 2001** Roth DA, Kessler CM, John Pasi K, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: Safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001; 98(13):3600-3606
- Santa-gostino 2012** Santagostino E, Négrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 120(12):2405-2411
- Santa-gostino 2013** Santagostino E. PROLONG-9FP clinical development program--phase I results of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP). *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 2:S7-10
- Santa-gostino 2016** Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petesich B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Négrier C, Pabinger I, Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Alvarez-Roman M-T, Voigt C, Blackman N, Jacobs I. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: Results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127(14):1761-1769
- Santa-gostino 2017** Santagostino E, Kenet G, Oldenburg J, Chan A, Boggio L, Atisent C, Seifert W. High adherence in adult pediatric patients with haemophilia B receiving prophylaxis with rIX-FP. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1816.
- Shapiro 2005** Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, John Pasi K, Heisel MA, Blanchette VS, Abshire TC, Hoots WK, Lusher JM, Négrier C, Rothschild C, Roth DA. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005; 105(2):518-525
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Urasieński 2015** Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Valenta-Singer B, Abbuehl BE. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia* 2015; 21(2):196-203
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2020 r.

- VigiAccess 2020** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 02.01.2020 r.
- von Mackensen 2004** Von Mackensen S, Bullinger M, Haemo-QoL Group. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia*. 2004;10:17-25. doi:10.1111/j.1355-0691.2004.00875.x.
- von Mackensen 2017** Von Mackensen S, Seifert W. Health-related quality of life in pediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1105.
- Wang 2018** Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia* 2018; 24(3):414-419
- White 1998** White G, Shapiro A, Ragni M et al. Clinical evaluation of recombinant factor IX. *Semin Hematol* 1998; 35 (Suppl. 2): 33–8.