

Analiza Problemu Decyzyjnego

Idelvion (albutrepenonakog alfa)

w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B

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

Autorzy

[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.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	12
1 Cel opracowania.....	13
2 Opis problemu zdrowotnego.....	13
2.1 Hemofilia B (ICD-10: D67).....	13
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	13
2.3 Rozpoznanie	15
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	16
2.5 Obraz kliniczny.....	18
2.6 Epidemiologia	20
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	26
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	28
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet medical needs</i>)	30
2.10 Leczenie hemofilii B.....	31
2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe	36
2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	38
2.10.2.1 Medical and Scientific Advisory Council, National Hemophilia Foundation	38
2.10.2.2 Nordic Hemophilia Guidelines	39
2.10.2.3 World Federation of Hemophilia	40
2.10.2.4 European Association for Haemophilia and Associated Disorders.....	40
2.10.2.5 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization.....	41
2.10.2.6 Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation	43
2.10.2.7 British Committee for Standards in Haematology	45
2.10.2.8 New Zealand Haemophilia Foundation	46
2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	47
2.10.4 Aktualne leczenie finansowane w Polsce	49
3 Wybór populacji docelowej.....	52
4 Liczebność populacji docelowej	54

5	Opis ocenianej interwencji – Idelvion (albutrepenonakog alfa)	57
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	58
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	64
6	Rekomendacji agencji HTA	64
6.1	Rekomendacje AOTMiT	64
6.2	Rekomendacje zagraniczne	64
7	Dobór komparatorów	67
8	Dobór punktów końcowych	70
9	Zakres analiz	72
9.1	Analiza kliniczna	72
9.2	Analiza ekonomiczna	73
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	74
10	Załączniki	76
10.1	Opis komparatora – BeneFIX (nonakog alfa)	76
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	82
10.1	Opis komparatora – Rixubis (nonakog gamma)	83
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	90
10.1	Opis komparatora – Alprolix (eftrenonakog alfa)	91
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	97
10.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii B u dzieci	98
10.3	Aktualnie obowiązujący program lekowy	100
10.4	Wnioskowany program lekowy	107
10.5	Wkład autorów w opracowanie raportu	111
	Spis Tabel	112
	Spis Wykresów	113
	Piśmiennictwo	114

Wykaz skrótów

ABR	Roczna częstość występowania krwawień (z ang. <i>Annualised Bleeding Rate</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AHCDO	<i>Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPCC	Koncentraty omijające inhibitor (z ang. <i>Activated Prothrombin Complex Concentration</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
ASMR	<i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>
AUC	Pole powierzchni pod krzywą na wykresie (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CL	Klirens (z ang. <i>Clearance</i>)
CT	Czas okluzji (z ang. <i>Closure Time</i>)
CVAD	Centralny dostęp żylny (z ang. <i>Central Venous Access Device</i>)
DIC	Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (z ang. <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
EAHAD	<i>European Association for Haemophilia and Associated Disorders</i>
EHL	Czynniki o wydłużonym czasie półtrwania (EHL, z ang. <i>Extension Half-Life</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	Czynnik krzepnięcia IX (z ang. <i>Factor IX</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITI	Indukcja immunotolerancji (z ang. <i>Immune Tolerance Induction</i>)
IVR	Odzysk in vivo (z ang. <i>Incremental In Vivo Recovery</i>)

JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MASAC	<i>Medical and Scientific Advisory Council</i>
MRT	Średni czas obecności leku w organizmie (z ang. <i>Mean Residence Time</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	<i>Nordic Hemophilia Council</i>
NHF	<i>National Hemophilia Foundation</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NZHF	<i>New Zealand Haemophilia Foundation</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCCs	Koncentraty kompleksu protrombiny (z ang. <i>Prothrombin Complex Concentrates</i>)
pdFIX	Osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX (z ang. <i>Plasma-Derived Factor IX</i>)
PFA	Analizator funkcjonowania płytek (z ang. <i>Platelet Function Analyzer</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PT	Czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTP	Pacjenci uprzednio leczeni (z ang. <i>Previously Treated Patients</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rFIX	Rekombinowane czynniki krzepnięcia IX (z ang. <i>Recombinant Factor IX</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	<i>Service Médical Rendu</i>
TT	Czas trombinowy (z ang. <i>Thrombin Time</i>)
UKHCDO	<i>United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization</i>
vCJD	Choroba Creutzfeldta i Jakoba (z ang. <i>Variant Creutzfeldt-Jakob Disease</i>)
Vss	Objętość dystrybucji w stanie równowagi (z ang. <i>Volume of Distribution at Steady State</i>)
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego raportu jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania albutrepenonakogu alfa (Idelvion), długodziałającego rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX połączonego z rekombinowaną albuminą, w zapobieganiu krwawieniom u leczeniu dzieci chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego. Idelvion otrzymał w 2010 roku status leku sierocznego

Problem zdrowotny

Hemofilia B zaliczana jest do wrodzonych skaz krwotocznych i wywołwana jest przez zmniejszenie aktywności czynnika krzepnięcia IX (FIX), który wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K.

Gen czynnika IX znajduje się na długim ramieniu chromosomu X, na skutek mutacji w genie dochodzi do braku syntezy FIX, jej zmniejszenia lub syntezy nieprawidłowego białka. Choroba jest dziedziczona jako cecha recesywna sprzężona z płcią i jej objawy pojawiają się głównie u mężczyzn, zaś kobiety w większości przypadków są jej nosicielkami.

Rozpoznanie hemofilii oparte jest o wystąpienie objawów klinicznych, wywiad rodzinny oraz wyniki badań laboratoryjnych (m.in. oznaczenia płytek krwi czy parametrów związanych z

krzepnięciem krwi), jednak na ostateczne rozpoznanie hemofilii B wskazuje zmniejszona aktywność FIX w osoczu.

Podstawowym objawem hemofilii jest krwawienie występujące na skutek upośledzenia wtórnej hemostazy. W następstwie niedoboru FIX nie jest wytwarzana wystarczająca ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę, co powoduje, że powstający skrzep ma słabą strukturę i łatwo ulega rozpadowi. Nasilenie występujących krwawień zależy od stopnia niedoboru FIX i jego aktywności i pozwala na wyróżnienie trzech postaci hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną. W przebiegu ciężkiej hemofilii występują samoistne krwawienia do stawów i mięśni, podczas gdy w pozostałych postaciach choroby występują one odpowiednio po urazach lub nie występują w ogóle. Mogą także występować krwawienia tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, krwimocz, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwawienie śródczaszkowe będące jedną z głównych przyczyn zgonów chorych na ciężką hemofilię.

Występujące krwawienia są przyczyną wystąpienia licznych powikłań choroby podstawowej, do których zalicza się przewlekłe zapalenie błony maziowej, artropatię hemofilową oraz pseudoguzę hemofilowe.

Hemofilia B z uwagi na niską częstość występowania, zaliczana jest do chorób rzadkich. Według danych literaturowych częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. Częstość występowania hemofilii B w Polsce wynosi 1:100 000 osób i jest ona wykrywana u 1 na 30 000 męskich noworodków.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

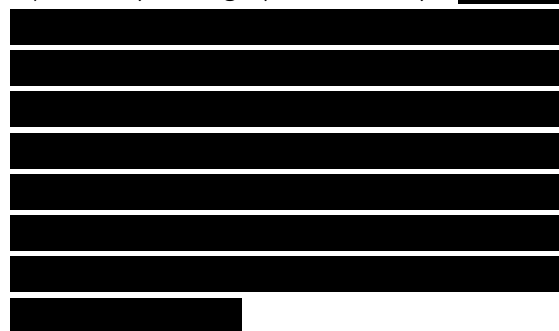
Celem leczenia hemofilii B jest zahamowanie (leczenie „na żądanie”) oraz zapobieganie krwawieniom (leczenie profilaktyczne). W tym celu stosuje się leczenie objawowe polegające na dożylnym podaniu koncentratów czynnika krzepnięcia krwi. Koncentraty czynnika krzepnięcia krwi IX można podzielić na osoczo pochodne, wytwarzane z ludzkiego osocza oraz otrzymywane metodami inżynierii genetycznej – czynniki rekombinowane. Koncentraty te różnią się metodą wytwarzania, a także właściwościami farmakokinetycznymi.

Należy także zwrócić uwagę, że odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi, z uwagi na ich korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

Obecnie w Polsce w ramach programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” finansowaniem ze środków publicznych objęte są zarówno osoczo pochodne, jak i rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia krwi, należy jednak zauważyć, że wnioskowana interwencja zaliczana jest koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi, w związku czym prawdopodobnie zastępować będzie refundowane leki należące do tej grupy. W Polsce jako lekami z tej grupy objętymi finansowaniem ze środków publicznych są produkty lecznicze BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix. Z tego względu jako najbardziej właściwe komparatory dla ocenianej interwencji należy przyjąć te trzy technologie.

Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Idelvion i projekcie programu lekowego. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) jest wskazany do leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX) we wszystkich grupach wiekowych



Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Idelvion zaliczany jest do rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania (o około 4,5 razy w porównaniu z dostępnymi preparatami), co zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na lek. Preparat ten może być stosowany zarówno w leczeniu profilaktycznym, jak i na żądanie. W badaniach klinicznych wykazano, że w celu efektywnego leczenia krwawień u większości pacjentów z hemofilią B wystarczające jest podanie pojedynczej dawki produktu leczniczego Idelvion, a skuteczność hemostatyczna leku była oceniana jako znakomita lub dobra.

Finansowanie leku Idelvion, zaliczanego do czynników długodziałających, odpowiada zatem na niezaspokojone potrzeby pacjentów odnośnie poprawy jakości życia i kontroli choroby, poprzez zmniejszenie częstości podań leku i zmniejszenie jego zużycia, a przez to poprawę kontroli choroby i zmniejszenie ryzyka

powikłań. Lek Idelvion wśród dzieci z hemofilią B szczególnie może być wskazany w przypadku trudności z dostępem naczyniowym, wynikających ze stanu układu naczyniowego u małych chorych, co wymaga założenia centralnego dostępu żylnego, dodatkowo zwłaszcza w przypadku braku kontroli krwawień pomimo takiego postępowania

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta 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, 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*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią

hemofilii B. [REDACTED]

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – albutrepenonakog alfa stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – produkt leczniczy BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix stosowane zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – przeżycie całkowite, jakość życia, właściwości farmakokinetyczne, roczna częstość występowania krwawień (ABR), zużycie czynników krzepnięcia, ocena skuteczności leczenia przez lekarza, bezpieczeństwo (w tym reakcje uczuleniowe, immunogenność, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe);
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – 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.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Idelvion w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Idelvion w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego

społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Idelvion w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Idelvion jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Idelvion w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na hemofilię B.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Idelvion. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia hemofilii B. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych

wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Idelvion (albutrepenakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię B w ramach wnioskowanego programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Hemofilia B (ICD-10: D67)

Problem zdrowotny stanowiący temat niniejszego raportu obejmuje najczęściej spotykaną w Polsce skazę krwotoczną, jaką jest hemofilia. Wyróżnia się występowanie dwóch podstawowych typów hemofilii: A i B, których przyczyną są niedobór czynników krzepnięcia odpowiednio VIII i IX. Przedmiotem poniższego raportu jest wyłącznie podtyp **B hemofilii** (MZ 2018).

Hemofilia B (choroba Christmаса) zaliczana jest do wrodzonych skaz krwotocznych i wywoływana przez zmniejszenie aktywności czynnika krzepliwości IX (FIX, z ang. *factor IX*) w osoczu (Windyga 2016). Schorzenie dziedziczone w sposób recesywny sprzężony w płcią (MZ 2017). Choroba ta, z uwagi na niską częstość występowania, zaliczana jest do chorób rzadkich (Orphanet 2019).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Statystyczną Chorób i Problemów Zdrowotnych hemofilia B została oznaczona kodem D67 (ICD-10 2016). Zgodnie z aktualnym nazewnictwem wg 11 rewizji klasyfikacji ICD hemofilia B opatrzona jest oznaczeniem 3B11 (ICD-11 2019).

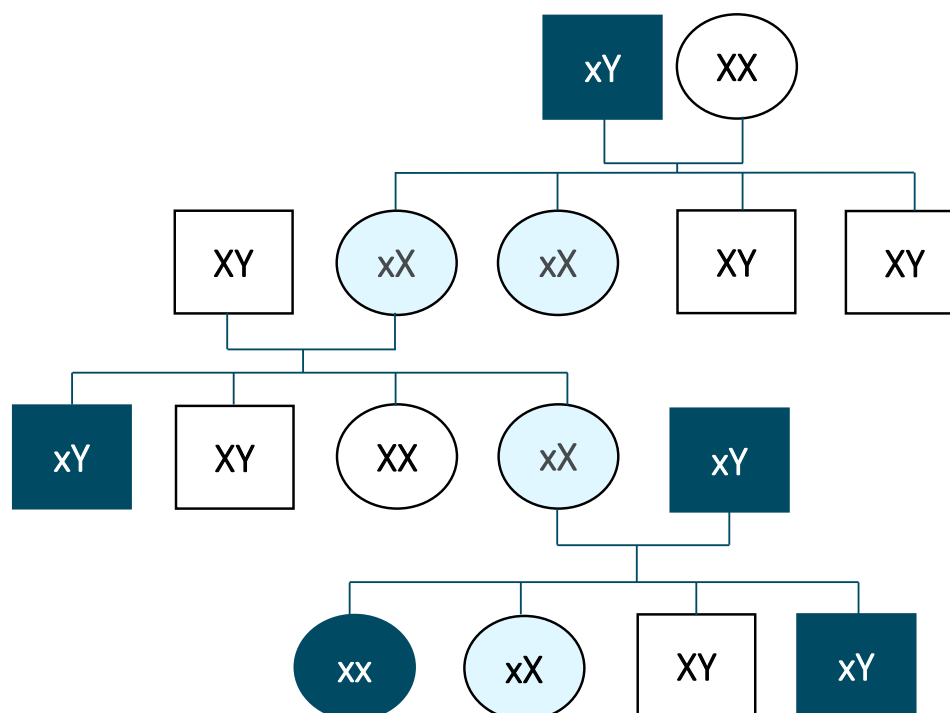
2.2 Etiologia i patofizjologia

Czynniki krzepnięcia to białka zawieszane w osoczu krwi, odpowiadające za wieloetapowy proces krzepnięcia krwi (MZ 2018). Czynnikiem IX jest syntetyzowaną w wątrobie 415-aminokwasową proteazą serynową, która wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę składowych zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K (Windyga 2010). Gen czynnika IX znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Windyga 2010, Windyga 2016a). Na skutek mutacji w genie dochodzi do braku syntezy FIX, jej zmniejszenia lub syntezy nieprawidłowego białka. Najczęściej wykrywane są mutacje

punktowe, a rzadziej małe insercje i delecje (*Windyga 2016a*). U około 30-50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny (*Windyga 2016*). Choroba jest dziedziczona jako cecha **recesywna sprzężona z płcią**, a jej objawy pojawiają się głównie u mężczyzn, zaś kobieta przekazująca cechę jest jej nosicielką. Zwykle aktywność FIX w osoczu nosicielek wynosi około 50% wartości prawidłowej i jest wystarczająca dla prawidłowego funkcjonowania wtórnej hemostazy, co powoduje, że rzadko wykazują one skłonność do nadmiernych krwawień. Nasilone krwawienie u kobiet może wystąpić w przypadku skrajnej lyonizacji (nieprawidłowej inaktywacji chromosomu X pochodzącego od jednego z rodziców), u kobiet z zespołem Turnera (XO) oraz u córek urodzonych ze związku chorego na hemofilię z nosicielką hemofilii, ponieważ u osób tych aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia może być bardzo mała, a nawet nieoznaczalna (*Windyga 2010*).

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat dziedziczenia hemofilii B.

Wykres 1. Schemat dziedziczenia hemofilii B (*Windyga 2016*).



- X prawidłowy gen czynnika VIII na chromosomie X;
- x gen hemofilii na chromosomie X;
- Y chromosom Y
- kwadrat mężczyźni;
- koła kobiety;
- xY chorzy na hemofilię;
- XY,XX zdrowi
- xX nosicielki hemofilii.

2.3 Rozpoznanie

Zgodnie z wytycznymi *Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów* rozpoznanie hemofilii ustala się na podstawie objawów klinicznych, dokładnie zebranego wywiadu rodzinnego oraz wyników badań laboratoryjnych.

W przypadku podejrzenia hemofilii wykonuje się następujące badania laboratoryjne:

- oznaczenie liczby płytek krwi,
- oznaczenie czasu okluzji (CT, z ang. *closure time*),
- oznaczenie czasu protrombinowego (PT, z ang. *prothrombin time*),
- oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, z ang. *activated partial thromboplastin time*),
- oznaczenie stężenia fibrynogenu i ewentualnie czasu trombinowego (TT, z ang. *thrombin time*) (Windyga 2016).

W poniżej tabeli zebrano wyniki przesiewowych badań laboratoryjnych mogące wskazywać na rozpoznanie hemofilii B.

Tabela 1. Badania przesiewowe hemostazy w wybranych skazach krwotocznych (Windyga 2016).

Status pacjenta	Liczba płytek krwi	Czas okluzji w PFA	PT	APTT	Stężenie fibrynogenu/TT
Osoba zdrowa	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa
Hemofilia A lub B	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa ¹ lub podwyższona	wartość prawidłowa
Choroba von Willebranda typ 1, 2 (z wyjątkiem 2N), 3	wartość prawidłowa lub podwyższona	wartość prawidłowa lub podwyższona	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa lub podwyższona	wartość prawidłowa
Choroba von Willebranda 2N ²	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa lub podwyższona	wartość prawidłowa
Trombocytopatie	wartość prawidłowa lub podwyższona	wartość prawidłowa lub podwyższona	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa	wartość prawidłowa

¹ jeśli aktywność FVIII i FIX jest większa niż 30 IU/dl, APTT może pozostawać w zakresie wartości prawidłowych;

² testem różnicującym z hemofilią A jest test wiązania FVIII z czynnikiem von Willebranda (zmniejszone wiązanie w chorobie von Willebranda typ 2N i prawidłowe w hemofilii A);

PFA aparat służący do pomiaru funkcjonowania płytek krwi (z ang. *platelet function analyzer*).

Niezbędnym warunkiem ostatecznego rozpoznania hemofilii B jest wykazanie w testach laboratoryjnych zmniejszonej aktywności FIX w osoczu. Do oznaczeń koagulacyjnej aktywności FIX (FIX:C, z ang. *FIX*

coagulation activity) wykorzystuje się metodę jednostopniową koagulacyjną opartą na pomiarze APTT lub rzadziej dwustopniową, z wykorzystaniem substratu chromogenego (*Windyga 2016*).

W okresie noworodkowym APTT jest przedłużone, a aktywność czynnika IX zmniejszona w porównaniu z osobami dorosłymi. Dlatego rozpoznanie hemofilii B u noworodka jest uprawnione wyłącznie przy stwierdzeniu aktywności czynnika IX poniżej 1IU/dl. Jeśli FIX:C jest większa niż 1 IU/dl, ale mniejsza niż 50 IU/dl, oznaczenie FIX:C należy powtórzyć po ukończeniu przez dziecko 6. miesiąca życia. Ponadto w wytycznych zaleca się by, o ile to możliwe, dążyć do określenia mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie hemofilii B (*Windyga 2016*).

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Szacuje się, że na świecie jest około 400 000 osób dotkniętych hemofilią, a jedynie 25% z nich otrzymuje właściwe leczenie substytucyjne. Wraz z dostępnością preparatów czynników krzepnięcia znacznie wydłużyło się przeżycie całkowite wśród pacjentów z tą skazą krwotoczną. W krajach rozwiniętych, przewidywana długość przeżycia pacjentów z hemofilią jest pomniejszona o około 10-15 lat w stosunku do osób zdrowych (*Kadhim 2019*).

Do najważniejszych powikłań choroby podstawowej występujących w przebiegu hemofilii zalicza się:

- przewlekłe zapalenie błony maziowej,
- artropatię hemofilową oraz
- pseudoguzę hemofilowe (*Windyga 2016*).

Do przewlekłego zapalenia i przerostu błony maziowej dochodzi na skutek powtarzających się krwawień do stawów. Utrzymujące się przewlekłe zapalenie błony maziowej oraz powracające wylewy krwi do stawu prowadzą z kolei do nieodwracalnego zniszczenia jego struktur chrzęstnych i kostnych i postępowania procesów włóknienia. W konsekwencji ograniczeniu ulega ruchomość stawu, ulega on deformacji i zanikają sąsiadujące grupy mięśniowe, co określa się zjawiskiem artropatii hemofilowej. Z kolei, pseudoguzę (krwiaki) są wynikiem nieleczonych lub leczonych nieprawidłowo krwawień do tkanek miękkich znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie kości. Zwykle rozwijają się one w miednicy lub udzie i uciskając na nerwy oraz naczynia prowadzą do zniszczenia kości (*Windyga 2016*).

Wyróżnia się także grupę powikłań będących następstwem prowadzonego leczenia substytucyjnego: pojawienie się inhibitorów czynnika IX oraz zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi przez krew. Inhibitorem lub krążącym antykoagulantem czynnika IX określa się poliklonalne alloprzeciwciała,

pojawiające się u części chorych na hemofilię B w odpowiedzi na podawany dożylnie koncentrat FIX. Upośledzenie działania koagulacyjnego cz. IX przez obecność inhibitora polega na blokowaniu wiązania z czynnikiem VIII i fosfolipidami. Na ryzyko rozwoju inhibitorów mają wpływ czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Ryzyko wystąpienia inhibitorów największe w przypadkach mutacji genu całkowicie znośzących syntezę białka. Do innych czynników genetycznych zwiększających ryzyko wystąpienia inhibitora zalicza się niektóre polimorfizmy genów odpowiedzialnych za nadzór nad układem odpornościowym, występowanie inhibitorów u innych członków rodziny obarczonych hemofilią oraz rasę inną niż biała. Wśród potencjalnych środowiskowych czynników ryzyka wystąpienia inhibitora wymienia się przede wszystkim wiek poniżej 6 miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia substytucyjnego, zakażenie lub szczepienie ochronne w chwili pierwszej infuzji koncentratu czynnika krzepnięcia, a także intensywne leczenie substytucyjne u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub z dużymi krwawieniami. W zależności od siły odpowiedzi immunologicznej organizmu na wstrzykiwany dożylnie FIX, inhibitory dzieli się na silne i słabe zgodnie z kryteriami opisanymi poniżej. Im większe miano inhibitora tym szybsza inaktywacja czynnika IX (*Windyga 2008a*).

Tabela 2. Klasyfikacja inhibitorów FIX (*Windyga 2008a*).

Rodzaj inhibitora FIX	Kryterium
Silny	miano przeciwciał przeciwko FIX > 5 j.B./ml
Słaby	miano przeciwciał przeciwko FIX < 5 j.B./ml

Można również wprowadzić podział pacjentów na silnie i słabo reagujących na antygen (z ang. *high- i low-responders*). U pacjentów silnie reagujących na antygen występuje zjawisko odpowiedzi anamnestycznej – po początkowym zmniejszeniu miano inhibitora na skutek wstrzymania wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia na okres ponad 6–12 miesięcy po ponownej ekspozycji na FIX miano inhibitora wzrasta powyżej 5 j.B./ml w ciągu 5-7 dni. Z kolei, u chorych słabo reagujących na antygen odpowiedź anamnestyczna jest bardzo słaba lub całkowicie zniesiona. Wystąpienie inhibitora u chorych na ciężką hemofilię nie wpływa na zwiększenie częstotliwości krwawień ani na zmianę ich najczęstszej lokalizacji, jednak obecność inhibitora utrudnia lub uniemożliwia leczenie substytucyjne krwawień, prowadząc m.in. do znacznie szybszego postępu artropatii hemofilowej w porównaniu do pacjentów bez inhibitora i z podobną częstością krwawień do stawów. W przypadku wystąpienia inhibitora w przebiegu łagodnej hemofilii zaczynają się pojawiać samoistne wylewy krwi. Inhibitory FIX w ponad 50% przypadków prowadzą do wystąpienia objawów uczuleniowych, a niekiedy ciężkiej reakcji anafilaktycznej (*Windyga 2008a*).

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na rokowanie u pacjentów chorych na hemofilię B jest prowadzenie prawidłowego leczenia substytucyjnego (Windyga 2016a). Według danych historycznych ciężka i nieleczona hemofilia prowadziła do zgonów w okresie noworodkowym lub dojrzewania. Nieprawidłowe leczenie nawracających krwawień prowadzi do upośledzenia ruchu – zeszywnienia stawów, ich deformacji lub paraliżu mięśni. Obecnie dostępne leczenie, wprowadzone odpowiednio szybko, pozwala na uniknięcie tych powikłań choroby podstawowej (Orphanet 2009).

2.5 Obraz kliniczny

Podstawowym objawem hemofilii jest krwawienie występujące na skutek upośledzenia wtórnej hemostazy. W następstwie niedoboru FIX nie jest wytwarzana wystarczająca ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę, co powoduje, że powstający skrzep ma słabą strukturę i łatwo ulega rozpadowi. Nasilenie występujących krwawień zależy od stopnia niedoboru FIX i jego aktywności i pozwala na wyróżnienie trzech postaci hemofilii, co podsumowano poniżej.

Tabela 3. Klasyfikacja hemofilii B (Windyga 2016).

Postać	Aktywność czynnika IX	Główne objawy
Ciężka	< 0,01 IU/ml (< 1 IU/dl albo < 1% normy)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ samoistne krwawienie do stawów i mięśni, ▪ nadmierne krwawienie po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych,
Umiarkowana	0,01-0,05 IU/ml (1-5 IU/dl albo 1-5% normy)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ krwawienie do stawów i mięśni po niewielkich urazach (rzadko samoistne) ▪ nadmierne krwawienie po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych,
Łagodna	> 0,05 ≤ 0,40 IU/ml (> 5 ≤ 40 IU/dl albo > 5 ≤ 40 1% normy)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ praktycznie nie obserwuje się samoistnych krwawień do stawów i mięśni, ▪ nadmierne krwawienie po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.

Objawy ciężkiej hemofilii

Dzieci z hemofilią rodzą się pozornie zdrowe i zwykle nie krwawią przy odpadaniu kikutu pępowiny, a skaza krwotoczna ujawnia się najczęściej na przełomie 1. i 2. r.ż. pod postacią podskórnych i domięśniowych wylewów krwi oraz przedłużonych krwawień po skaleczeniu języka lub wargi. Najbardziej charakterystycznym objawem ciężkiej hemofilii są krwawienia do stawów, które zwykle pojawiają się w wieku 2-3 lat. Najczęściej występują krwawienia do stawów kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych będące wynikiem niewielkich urazów, a w następnych etapach choroby dominują krwawienia samoistne, prowadzące do ich zwyrodnienia. Innym charakterystycznym objawem są krwawienia do

mięśni, występujące samoistnie lub po urazach, które najczęściej zlokalizowane są w goleniach, udach, pośladkach, przedramionach oraz mięśniu biodrowo-łędźwiowym. Szacuje się, że krwawienia do stawów kolanowych spotykane są u około 53% chorych, stawów łokciowych u ok. 38%, stawów skokowych ok. 6%, a u 3% stwierdza się krwawienie do stawów barkowych. Mogą także występować krwawienia w okolicy tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, krwimocz, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawienie śródczaszkowe będące jedną z głównych przyczyn zgonów chorych na ciężką hemofilię (Windyga 2016, Roy 2019).

Objawy umiarkowanej hemofilii

W przypadku chorych na umiarkowaną hemofilię wylewy krwi do stawów są mniej częste, zwykle ograniczone do jednego lub dwóch stawów, zazwyczaj występują w następstwie urazów i nie doprowadzają do zwyrodnienia. Podobnie, krwawienia do mięśni są rzadko spotykane. Z kolei krwawienia pourazowe są tak samo niebezpieczne jak w ciężkiej hemofilii (Windyga 2016).

Objawy łagodnej hemofilii

U pacjentów z hemofilią łagodną praktycznie nie występują krwawienia do stawów i mięśni, a pacjenci z aktywnością FIX > 25% prowadzą normalny tryb życia. Zwykle osoby te nie wiedzą o istnieniu skazy krwotocznej aż do momentu przebycia operacji chirurgicznej lub urazu (Windyga 2016).

Szczególną postacią jest **hemofilia B Leyden**, która objawia się we wczesnym dzieciństwie całkowitym brakiem FIX, a następnie w czasie dojrzewania aktywność FIX zwiększa się, by u niektórych chorych osiągnąć wartość prawidłową. Uważa się, że pojawienie się ekspresji genu u tych chorych indukowane jest przez androgeny lub hormon wzrostu (Windyga 2016).

W tabeli poniżej podsumowano cechy charakterystyczne związane z poszczególnymi postaciami hemofilii B.

Tabela 4. Manifestacja kliniczna poszczególnych postaci hemofilii B (Kizilocak 2019).

Postać	Ciężka	Umiarkowana	Łagodna
Poziom czynnika	<1%	1-5%	5-40%
Wiek pojawienia się pierwszych objawów	Narodziny – 3 rż.	Narodziny – 10 rż.	5 – 21 rż
Prezentacja kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wywiad rodzinny ▪ krwawienie noworodkowe ▪ siniaczenie (< 1 rż) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wywiad rodzinny ▪ krwawienie noworodkowe ▪ krwawienie po szczepieniu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ krwawienia pourazowe ▪ krwawienia po zabiegach chirurgicznych

Postać	Ciężka	Umiarkowana	Łagodna
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ krwawienie po szczepieniu ▪ krwawienia z błon śluzowych ▪ krwawienie dostawowe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ krwawienia z błon śluzowych ▪ krwawienia dostawowe 	
Ryzyko rozwoju inhibitora	▪ ~5%	▪ ~1-2%	▪ rzadko
Ryzyko artropatii hemofilowej	Bardzo duże, gdy brak profilaktyki	Duże, gdy brak profilaktyki	Rzadkie

2.6 Epidemiologia

Epidemiologia hemofilii na świecie

Na podstawie danych pozyskanych z wytycznych Światowej Organizacji Hemofilii (WFH, z ang. *World Federation of Hemophilia*) liczba osób cierpiących na hemofilię na świecie wynosi około 400 000 i głównie dotyczy płci męskiej, a kobiety są nosicielkami powyższej choroby (WFH 2013). Hemofilia może występować w populacji żeńskiej, ale pojawia się rzadko i charakteryzuje się łżejszym przebiegiem. Na podstawie danych z raportów uzyskanych przez WFH 89% przypadków dotyczy mężczyzn, a tylko 4% dotyczy kobiet (WFH 2015). Typ B hemofilii występuje rzadziej, szacuje się, że hemofilia A stanowi 80-85% wszystkich przypadków hemofilii (WFH 2013). Ocenia się, że wskaźnik zachorowalności na hemofilię B na świecie wynosi 1:30 000 osób (Kenet 2019). Według innych doniesień szacuje się, że częstość występowania hemofilii B na świecie wynosi 5,3:100 000 mężczyzn, przy czym ponad 40% dotyczy chorych z ciężką postacią schorzenia (Medscape 2019). W Stanach Zjednoczonych częstość występowania hemofilii B wynosi 1/25 tys. mężczyzn. Rocznie stwierdza się około 18 000 nowych przypadków, a większość z nich ma ciężki przebieg (APD Alprolix 2016)

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem hemofilii B w przedziale czasowym od października 2013 do lipca 2014 opierając się o informacje z kanadyjskiego rejestru chorych na hemofilię (CHS 2015).

Tabela 5. Liczba chorych na hemofilię B w przedziale czasowym od października 2013 roku do lipca 2014 - kanadyjski rejestr chorych na hemofilię (CHS 2015).

Postać	łagodna	umiarkowana	ciężka	powikłana inhibitorem	inna	razem
Liczba chorych	252	259	175	105	21	694

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione dane dotyczące hemofilii B pochodzące z rejestrów z Austrii, Włoch oraz Hiszpanii.

Tabela 6. Porównanie populacji chorych na hemofilię z Austrii, Włoch oraz Hiszpanii (Rejto 2018).

	Austria	Włochy	Hiszpania
Liczba pacjentów w <i>National Haemophilia Registry</i>	753	3 246	2 905
Liczebność populacji ogółem	8,74 mln	Ok. 60 mln	Ok. 47 mln
Stosunek liczby pacjentów z hemofilią A:B	5.4:1	4.7:1	6.5:1
Odsetek pacjentów z ciężką postacią hemofilii B	20.7%	40.3%	27.7%
Odsetek pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii B	21.5%	24.1%	33.3%
Odsetek pacjentów z łagodną postacią hemofilii B	57.8%	35.6%	38.2%

Epidemiologia hemofilii w Polsce

Oceniono, że częstość występowania hemofilii w Polsce ogółem wynosi 1:12 3000 mieszkańców (MZ 2018). Z kolei, częstość występowania hemofilii B w Polsce wynosi 1:100 000 osób (Tatara 2014) i jest ona wykrywana u 1 na 30 000 męskich noworodków (Windyga 2008).

Na podstawie danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (aktualnych na marzec 2018 r.) łączna liczba osób z hemofilią B (dzieci i dorosłych) w Polsce wynosiła 399 osób (MZ 2018). Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba chorych na hemofilię B w Polsce wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (MZ 2018).

	Hemofilia B	Hemofilia B powikłana inhibitorem	Nosicielki hemofilii B
Instytut Hematologii i Transfuzjologii	399	4	24

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, którzy przynajmniej raz przyjęli lek w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na latach 2012-2018”.

Tabela 8. Łączna liczba chorych, którzy w 2017 r. przynajmniej raz pobrali koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018".

Rok	Podział wg wieku	Hemofilia B, n
2017	Dorośli	193
	Dzieci	54
	Dorośli i dzieci	247

Według danych Narodowego Centrum Krwi w 2013 r. w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” kwartalnie średnio leczono 74 dzieci z hemofilią B, z czego 38 miało ciężką postać, a 2 ciężką postać powikłaną obecnością inhibitora (NCK

2014). Zgodnie z danymi przedstawionymi przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego BeneFIX, również opartych o dane Narodowego Centrum Krwi za rok 2013, koncentraty czynnika IX krzepnięcia krwi w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” przyjmowało 52 pacjentów chorych na hemofilię B (w wieku 0-18 lat), w tym 3 osoby z hemofilią B powikłaną obecnością inhibitora. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę chorych na hemofilię B z podziałem na postaci choroby pod względem ciężkości przebiegu.

Tabela 9. Liczba chorych na hemofilię B przyjmujących koncentraty czynnika IX krzepnięcia krwi w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” (AOTMiT 27/2014).

Źródło danych	Liczba chorych na hemofilię B*					
	łagodną	łagodną powikłaną inhibitorom	umiarkowaną	umiarkowaną powikłaną inhibitorom	ciężką	ciężką powikłaną inhibitorom
Narodowe Centrum Krwi (za AOTMiT 27/2014)	9	0	11	1	30	2
łącznie						52

* osoby w wieku 0-18 lat;

^ dane cząstkowe nie sumują się, gdyż pacjenci w sprawozdaniach przesyłanych przez Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa mają wykazywane różne postaci hemofilii i różne oznaczenia inhibitora. W związku z tym dane dotyczące hemofilii mają charakter jedynie szacunkowy.

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego BeneFIX przedstawiono również dane Narodowego Funduszu Zdrowia na temat liczby pacjentów z kodem rozpoznania głównego ICD-10 D67 (zgodnie ze stanem na 12 lipca 2012 r.).

Tabela 10. Liczba pacjentów z hemofilią B (z kodem rozpoznania głównego ICD-10 D67) wg danych NFZ (stan na 12 lipca 2012 r.; AOTMiT 27/2014).

Źródło danych	Liczba chorych* z rozpoznaniem głównym ICD-10 D67		
	2010	2011	2012
Narodowy Fundusz Zdrowia (za AOTMiT 27/2014)	467	402	227

* liczba numerów PESEL; dane na 12 lipca 2012 r.

Na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia można odnaleźć także protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Zgodnie ze stanem na dzień 18 stycznia 2016 r. w programie leczonych było 337 osób (pacjenci z hemofilią A lub B, ze statusem aktywny). W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego BeneFIX przedstawiono informacje na temat liczby chorych na hemofilię B leczonych w ramach programu lekowego (stan na 17 października 2014 r.), które zebrano poniżej.

Tabela 11. Liczba pacjentów z hemofilią B leczonych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” wg danych NFZ (stan na 17 października 2014 r.; AOTMiT 27/2014).

Liczba pacjentów z hemofilią B leczonych w ramach programu lekowego	2013	2014
Liczba pacjentów w wieku 0-18 lat leczonych w programie	57	53
Liczba pacjentów leczonych osoczopochodnym czynnikiem IX	45	41
Liczba pacjentów leczonych rekombinowanym czynnikiem IX	10	11

Na portalu statystyk NFZ odnaleziono dane dotyczące liczebności pacjentów leczonych w ramach poszczególnych programów lekowych. W przedziale czasowym od stycznia 2017 r. do grudnia 2018 r. w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B” leczeniem rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia IX było objętych 24 chorych (NFZ 2019).

Ocenia się, że inhibitor FIX pojawia się u 1,5–3% wszystkich pacjentów z hemofilią B (Windyga 2008a).

Od maja 2006 roku w Polsce istnieje internetowa platforma HemoRec, której celem jest zbieranie oraz systematyzowanie danych o chorych na hemofilię z 15 ośrodków w Polsce. W latach 2006-2009 w ramach HemoRec zostało zarejestrowanych 1 102 chorych z zaburzeniami krzepliwości krwi z przynajmniej jednym epizodem krwawienia, z czego 12,3% stanowili chorzy z hemofilią B (n = 134). Spośród chorych zarejestrowanych w HemoRec 39,4% stanowiły osoby w wieku 0-19 lat. Dane zebrane za pomocą HemoRec stanowią 25,7% danych zebranych poprzez ogólnopolski rejestr chorych prowadzony przez Instytut Hematologii i Transfuzji w Warszawie (Zdziarska 2011). Natomiast ogólnopolski rejestr chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwiotwórcze powstał w 1991 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzji w Warszawie. W rejestrze odnotowywani są chorzy z hemofilią A, hemofilią B, chorobą von Willebranda, niedoborem czynnika V, VII, XI, XII, XIII oraz pacjenci z hipofibrynogenią (Windyga 2004). Z kolei począwszy od 1998 roku Światowa Federacja Hemofilii rozpoczęła zbieranie podstawowych danych demograficznych o chorych na hemofilię z poszczególnych państw, poprzez krajowe stowarzyszenia chorych na hemofilię. W związku z tym są to liczebności populacji chorych na hemofilię, którzy są rejestrowani w ogólnopolskim rejestrze (WFH 2013). W poniższej tabeli przedstawiono zbiorczo dane dotyczące liczby raportowanych chorych na hemofilię w Polsce z odnalezionych źródeł.

Tabela 12. Ogólnopolski rejestr chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwiotwórcze.

Źródło	Okres	Liczba chorych		
		Hemofilia A	Hemofilia B	Hemofilia A i B
<u>Wszyscy chorzy</u>				
<i>Windyga 2004, Windyga 2006</i>	na dzień 1 stycznia 2004 r.	1 953	316	2 269
<i>WFH 2008</i>	2007 r.	2 104	362	2 466
<i>NFZ 59/2011/DGL</i>	Nie sprecyzowano	2 118	363	2 481
<i>NFZ 2005</i>	Nie sprecyzowano^^	2 002	338	2 340
<i>WFH 2009</i>	2008 r.	2 153	367	2 520
<i>WFH 2010</i>	2009 r.	2 187	375	2 562
<i>Zdziarska 2011</i>	Na dzień 17 sierpień 2009 r.	2 184*	375*	2 559*
<i>WFH 2011</i>	2010 r.	2 216	389	2 605
<i>WFH 2012</i>	2011 r.	2 348	386	2 734
<i>WFH 2013</i>	2012 r.	2 261	377	2 638
<i>WFH 2014</i>	2013 r.	2 280	384	2 664
<i>NPLH 2014</i>	Na dzień 13 wrzesień 2013 r.	2 263	378	2 641
<i>WFH 2015</i>	2014 r.	2 311	406	2 717
<i>NPLH 2017</i>	Na dzień 18 listopad 2015 r.	2 385	417	2 802
<i>WFH 2016</i>	2015 r.	2 389	419	2 808
<i>WFH 2018</i>	2018 r.	2 442	428	2 870
<u>Chorzy < 18 r. ż.</u>				
<i>NFZ 59/2011/DGL</i>	Na dzień 24 lipiec 2008 r.	425*	92*	517*
<i>WFH 2010</i>	2009 r.	355	77	432
<i>WFH 2011</i>	2010 r.	369	78	447
<i>WFH 2012</i>	2011 r.	356	34	390
<i>WFH 2013</i>	2012 r.	338	63	401
<i>WFH 2014</i>	2013 r.	296^	58^	354^
<i>WFH 2015</i>	2014 r.	300^	57^	357^
<i>WFH 2016</i>	2015 r.	334^	63^	397^
<i>WFH 2018</i>	2018 r.	267*	64*	331

^ wersja dokumentu zaktualizowana na 1 czerwca 2010 roku; * dane z rejestru krajowego; ** dane Narodowego Centrum Krwi; ^ oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Opierając się na danych z polskiego rejestru chorych na hemofilię w 2003 roku chorobowość na to schorzenie w Polsce wynosiła od 1/29 700 mieszkańców w województwie lubuskim do 1/12 300 mieszkańców w województwie mazowieckim (*Windyga 2006*). Szacuje się jednak, że stopień niedorejestrowania przypadków hemofilii w Polsce wynosi 27% (*NPLH 2005*). Postać hemofilii A występuje w Polsce sześć razy częściej niż hemofilia B (*NPLH 2013*). Zgodnie z dostępnymi danymi w Polsce w 2018 roku było 428 zarejestrowanych chorych na hemofilię B (*WFH 2018*).

Objawy hemofilii zależą od stopnia niedoboru czynnika niezbędnego do krzepnięcia krwi, w poniższej tabeli zaprezentowano rozkład chorych na hemofilię B w Polsce ze względu na stopień ciężkości tego schorzenia.

Tabela 13. Rozkład chorych na hemofilię B w Polsce ze względu na stopień ciężkości tego schorzenia.

Źródło	Rok	Chorzy na hemofilię B							
		Powikłana inhibitorem		Łagodna		Umiarkowana		Ciężka	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Windyga 2006</i>	1 styczeń 2004 r.	bd	bd	56	14,81	81	21,43	176	46,56
<i>NFZ 59/2011/DGL</i>	Nie sprecyzowano	bd	bd	bd	bd	bd	bd	179	49,31
<i>NFZ 2005</i>	Nie sprecyzowano*	3	0,89	84	24,85	77	22,78	174	51,48
<i>Zdziarska 2011</i>	Na dzień 17 sierpień 2009 r.	3	0,89	93	27,51	84	24,85	177	52,37
<i>Zdziarska 2011</i>	Na dzień 17 sierpień 2009 r.**	6	1,78	23	6,80	37	10,95	68	20,12
<i>NPLH 2013</i>	Na dzień 1 lipca 2011 r.	3	0,79	119	31,48	83	21,96	184	48,68
<i>WFH 2017</i>	2011 r.	bd	Bd	99	25,65	88	22,80	199	51,55
<i>AOTM-OT-4351-6/2012, AOTM-OT-4351-27/2014</i>	Do lipca 2012 r. (dzieci < 18 r.ż.)	bd	bd	30	23,08	30	23,08	70	53,85
<i>WFH 2017</i>	2012 r.	bd	Bd	104	27,59	85	22,55	188	49,87
<i>NPLH 2014</i>	Na dzień 13 wrzesień 2013 r.	4	1,06	105	27,78	85	22,49	184	48,68
<i>WFH 2017</i>	2013 r.	bd	bd	108	28,13	87	22,66	189	49,22
<i>WFH 2017</i>	2014 r.	bd	Bd	129	31,77	87	21,43	190	46,80
<i>NPLH 2017</i>	Na dzień 18 listopad 2015 r.	4	0,96	134	32,13	89	21,34	190	45,56
<i>WFH 2017</i>	2015 r.	bd	bd	135	32,22	89	21,24	195	46,54
<i>WFH 2018</i>	2018	394	1,1***	bd.	15,64	bd.	30,02	bd.	29,74

* wersja dokumentu zaktualizowana na 1 czerwca 2010 roku;

** baza danych HemoRec;

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Tak jak w przypadku innych chorób rzadkich, koszty leczenia hemofilii są bardzo wysokie. Produkcja podstawowych czynników krzepnięcia stanowiących podstawę postępowania z chorymi jest oparta o zmodernizowane i zaawansowane technologie. Jedynie niewielki odsetek pacjentów z łagodną postacią choroby może nie wymagać suplementacji niedoborowych czynników krzepnięcia (MZ 2018).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na hemofilię B stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Hemofilia B jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej.

Wprowadzenie do standardów leczenia terapii substytucyjnych osoczopochodnymi oraz rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia wiąże się z niewątpliwym sukcesem terapeutycznym, poprawą przeżycia i jakości życia wśród pacjentów z rozpoznaniem hemofilii B. Należy jednak mieć na uwadze, że zastosowane leczenie jest kosztowne. Oceniono, że roczne koszty leczenia przypadające na jednego pacjenta w Wielkiej Brytanii wynoszą prawie 130 tys. Euro, a we Francji prawie 200 tys. euro (Carroll 2019). Wydatki na leczenie chorych z hemofilią wahają się od 6660 €/osobę/rok w Bułgarii do 194 491 €/osobę/rok w Niemczech, a koszty leków stanowią około 90% kosztów terapii (Cavazza 2016).

W ocenie ekonomicznej, koszty bezpośrednio choroby odnoszą się do kosztów generowanych przez wydatki przeznaczone na opiekę medyczną oraz leczenie choroby i komplikacji. Koszty bezpośrednio obejmują wszystkie rodzaje leczenia włączając w to hospitalizacje, terapie ambulatoryjne, hospicjum i rehabilitacje. Wg Globe i wsp. roczny koszt opieki nad pacjentem z hemofilią w USA wynosi 139 102 dolarów. Średni całkowity koszt hospitalizacji oszacowano na 2369,2 dolarów. Wykazano, że największe koszty związane z tą jednostką choroby dotyczą koncentratów czynników krzepnięcia, które w przypadku niedoboru czynnika VII stanowią 45-83% (w zależności od ciężkości choroby) (HUGS 2004). Całkowity koszt leczenia ciężkiej hemofilii wśród pięciu państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) w 2014-2015 roku oszacowano na 1,55 biliona euro, co odpowiadało około 200 000 euro na pacjenta. Największy koszt leczenia pacjentów z hemofilią poniesiono w Niemczech, gdzie średnio koszt jednego chorego wyniósł 319 024 euro. Z kolei, najniższa kwota przeznaczona na leczenie hemofilików poniosła Wielka Brytania, gdzie średnio wydano 199 541 euro (CHESS 2017). W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące struktury kosztów związanych z chorobowością na hemofilię w zależności od regionu.

Tabela 14. Struktura kosztów związanych z chorobowością na hemofilię (CHESS 2017, Raport 2013).

Kraj	Data	Koszt całkowity leczenia hemofilii [euro]	Koszt leczenia jednego pacjenta [euro]	Procent całkowitych wydatków służby zdrowia w kraju
Włochy	2014-2015	269 701 056	220 344	0,12%
Hiszpania	2014-2015	94 010 111	173 771	0,05%
Francja	2014-2015	211 414 126	196 117	0,06%
Niemcy	2014-2015	700 257 680	319 024	0,16%
Wielka Brytania	2014-2015	271 278 405	129 365	0,1%
Polska*	2013	179 429 144,16**	Brak danych	Brak danych

* dane pozyskane na podstawie wyników raportu jednostki koordynującej za 2013 rok (raport 2013)

** kwota podana w zł

Celem uzupełnienia oceny kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę danych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JPG). Pozwala to na określenie szacunkowych kosztów hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem Hemofilii B (ICD-10 D67). System JPG wyróżnia grupę P19 tj. choroby krwi, która znajduje się w katalogu choroby dziecięce. Nakłady ponoszone w zadanym przedziale czasowym przedstawiono w tabeli poniżej (NFZ 2019).

Tabela 15. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2013-2018 (NFZ 2019).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Liczba hospitalizacji z rozpoznaniem ICD-10 D 67	Koszt całkowity hospitalizacji z rozpoznaniem ICD-10 D 67 [zł]
2018	5 401	8 085	138,15	101	13 953,15^
2017	4 880	7 403	1 866,88	93	173 612,4
2016	5 120	7 770	2 820,32	108	304 594,56
2015	5 217	7 526	2 552,58	89	227 179,62
2014	5 255	7 723	2 321,27	bd	bd
2013	5 265	7 643	2 366,34	95	224 802,3

^ dane niepełne.

Na portalu statystyk JGP zawarte są również koszty leczenia pacjentów w ramach obowiązujących programów lekowych. Odnaleziono dane dotyczące kosztów refundacji NFZ w ramach leczenia w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” z podziałem na poszczególne preparaty przypadające na okres od stycznia 2017 do grudnia 2018. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 16. Koszty leczenia czynnikami krzepnięcia IX w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B" w okresie od stycznia 2017 do grudnia 2018 (NFZ 2019).

Lek	Liczba pacjentów	Kwota refundacji NFZ [zł]
Osoczo pochodny czynnik krzepnięcia IX	39	6 831 388,08
Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX	24	7 196 916,65
Suma całkowita [zł]		14 028 304,7

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Według definicji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia, pod pojęciem jakości życia rozumie się świadomość jednostki o jej pozycji życiowej w kontekście kultury i systemu wartości, w których żyje oraz w odniesieniu do swoich celów, oczekiwań, standardów i obaw. Wobec powyższego uwzględnienie oceny jakości życia u pacjentów z chorobami przewlekłymi powinno stanowić nieodłączny element postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Jakość życia chorych obciążonych chorobą przewlekłą może być obniżona z różnych przyczyn. Wpływ na QoL (z ang. *Quality of Life*) mogą mieć takie aspekty jak możliwość stosowania skutecznego leczenia, sposób radzenia sobie pacjenta z chorobą oraz dostęp do opieki medycznej (Trindade 2019).

Hemofilia jest chorobą przewlekłą wpływającą na funkcjonowanie psychiczne i fizyczne człowieka. Związana jest z dużą ilością krwawień, często lokalizujących się w obrębie stawów, co doprowadza do utraty sprawności, utrudnionego poruszania się i wykonywania samodzielnych czynności. Zdarza się, że ze względu na progresję choroby pacjenci popadają w depresję oraz stają się podatni na nałogi. W skrajnych przypadkach silny stres i depresja mogą doprowadzić do nasilenia stanu chorobowego i utrudnić skuteczność leczenia (Marszał-Szymczyk 2012).

Specyficzną cechą danej jednostki chorobowej jest konieczność stałego dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia. Wiąże się to z dostosowaniem codziennego życia chorego do ewentualnego szybkiego podania leku w przypadku masywnego krwawienia. W związku z ryzykiem urazów, a co za tym idzie groźnych dla życia krwawień, chorzy na hemofilię powinni unikać sportów ekstremalnych i dużych wysiłków fizycznych, co dla niektórych chorych może być dodatkowym, negatywnym czynnikiem wpływającym na jakość życia. Powyższe sytuacje są nierzadko związane z wielokrotnymi hospitalizacjami i koniecznością rehabilitacji (MZ 2017).

W porównaniu do populacji ogólnej chorzy cierpiący na hemofilię B cechują się obniżoną jakością życia w zakresie fizycznym, psychicznym, socjalnym oraz ekonomicznym. Na jakość życia pacjentów ma

również wpływ ciężkości choroby. Wśród chorych z ciężką postacią schorzenia odnotowuje się gorsze wyniki w zakresie jakości życia (*Windyga 2014, Carroll 2019*). Należy zwrócić uwagę, że wraz z wprowadzeniem możliwości leczenia zastępczego czynnikami krzepnięcia jakość życia pacjentów uległa znacznej poprawie. Wobec powyższego niezwykle istotnym aspektem jest zapewnienie dostępu do produktów leczniczych zawierających czynniki krzepnięcia (*Carroll 2019*).

Psychospołeczny aspekt hemofilii stanowi centralną kwestię jakości życia u chorych obciążonych tą chorobą, wpływając na życie zawodowe oraz relacje międzyludzkie. Wykazano, że wśród pacjentów z hemofilią B obniżona jakość życia ma znaczny wpływ na edukację oraz zatrudnienie, szczególnie wśród osób bez dostępu do leczenia profilaktycznego. Oceniono, że najczęściej zgłaszaną dolegliwością mającą wpływ na jakość życia jest ból oraz przewlekłe zmęczenie. Według doniesień naukowych dolegliwości bólowe w ciągu dnia upośledzają codziennie funkcjonowanie ok. 76-93% pacjentom. Odnotowano, że większości chorym udaje się ukończyć edukację, jednak wskaźnik zatrudniania jest niższy w porównaniu do międzynarodowej średniej. Przyczyną powyższego zjawiska może być fakt częstego występowania artropatii hemofilowej, która doprowadza do znacznego ograniczenia dostępu do normalnego zatrudnienia i często wymusza poszukiwanie etatu na stanowiskach dla osób niepełnosprawnych, co znacznie ogranicza szanse na znalezienie satysfakcjonującej pracy. Z uwagi na populację docelową dla ocenianej interwencji należy również zwrócić uwagę na rodziców opiekujących się chorymi dziećmi i wpływ hemofilii B na ich życie. Odnotowano, że ponad 60% opiekunów dzieci z hemofilią zgłasza negatywny wpływ choroby na zatrudnienie, co przekłada się na możliwości finansowe, a tym samym na jakość życia całej rodziny (*Lorenzato 2019*).

W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród chłopców z hemofilią B wykazano korzystny wpływ profilaktyki na jakość życia. Jakość życia chłopców, u których stosowano profilaktycznie czynnik krzepnięcia IX była wyższa w porównaniu do pacjentów, u których stosowano jedynie leczenie na żądanie, szczególnie wśród chorych z ciężką postacią choroby. Pomimo niewielkich różnic w schematach profilaktycznych, według autorów badania każda terapia profilaktyczna wiąże się z poprawą jakości życia (*Usuba 2019*).

Podsumowując, należy mieć na uwadze, że hemofilia B jest schorzeniem przewlekłym, który w znacznym stopniu wpływa na życie codziennie pacjentów pediatrycznych prowadząc do obniżenia jakości życia. Mimo poprawy dostępności produktów leczniczych w dalszym ciągu choroba stanowi istotne obciążenie dla pacjentów. Ponadto, w aspekcie chorych pediatrycznych należy mieć także na względzie jakość życia osób będących opiekunami.

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet medical needs*)

Dzięki postępowi medycyny coraz więcej osób cieszy się lepszym zdrowiem i możliwością kontroli objawów choroby, dzięki leczeniu zastępczemu uzupełniającemu wrodzony niedobór czynników krzepnięcia. W grupie pacjentów cierpiących na hemofilię wzrasta średnia długość życia i wielu z chorych dożywa zaawansowanego wieku. Wcześniej przyczyną zgonu bardzo często były powikłania związane z wylewami i krwotokami z powodu braku dostępności preparatów zastępczych (MZ 2017). Ponadto powikłania krwawień do stawów prowadziły do niepełnosprawności. Obecnie, dzięki programom lekowym, istnieje coraz lepszy dostęp do produktów leczniczych, a dąży się do ulepszenia właściwości tych produktów, by minimalizować ryzyko powikłań związanych z krwawieniami, a także zmniejszać wpływ wieloletniego leczenia na jakość życia pacjentów.

Profilaktyczne leczenie czynnikami krzepnięcia IX są wysoce preferowanym podejściem wśród większości towarzystw naukowych. Na szczególną uwagę zasługują pacjenci w wieku dziecięcym, prezentujący ciężki przebieg choroby. W leczeniu tej jednostki chorobowej dysponujemy czynnikami pochodzenia ludzkiego oraz rekombinowanymi. Leki osoczopochodne są obciążone ryzykiem przeniesienia zakażenia i z tego powodu czynniki rekombinowane są uważane za bezpieczniejsze i jest zalecane by chorzy nowo rozpoznani lub dotychczas nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi otrzymywali leki rekombinowane (NZHF 2014). Ponadto, stosowanie preparatów pochodzenia osoczowego wiąże się z krótkim okresem półtrwania i wymaga częstych infuzji standardowych dawek koncentratów w celu utrzymania stałego, bezpiecznego poziomu leku w krążeniu. Badania naukowe wykazują, że przedłużone utrzymanie poziomu aktywności FIX poniżej 1% wśród pacjentów a hemofilią B jest związane ze zwiększonym ryzykiem epizodów krwawień (Kenet 2019). Wobec powyższego niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem hemofilii B są technologie lekowe pozbawione ryzyka transmisji zakażeń, które cechują się dłuższym okresem półtrwania, umożliwiając jednocześnie łatwiejsze utrzymanie poziomu czynnika krzepnięcia IX na stałym poziomie i uniknięcie krwawień.

Odpowiedzią na powyższe potrzeby może być preparat Idelvion będący rekombinowanym czynnikiem IX dodatkowo charakteryzujący się specyficzną budową, na którą składa się połączenie z rekombinowaną albuminą. Taka budowa leku odpowiada za prawie pięciokrotne wydłużenie czasu jego półtrwania w organizmie. Dzięki temu można wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnym podaniem czynnika i zmniejszyć zużycie (Lyseng-Williamson KA 2017). Jak wskazują dane z literatury powyższa właściwość leku jest szczególnie istotna dla małych dzieci i noworodków z ciężkim dostępem naczyniowym, ale także dla dorosłych pacjentów, dla których jest to ważny czynnik podnoszący jakość ich życia (Kenet 2019).

Finansowanie leku Idelvion, zaliczanego do czynników długodziałających, odpowiada zatem na niezaspokojone potrzeby pacjentów odnośnie poprawy jakości życia i kontroli choroby, poprzez zmniejszenie częstości podań leku i zmniejszenie jego zużycia, a przez to poprawę kontroli choroby i zmniejszenie ryzyka powikłań.

2.10 Leczenie hemofilii B

Zgodnie z wytycznymi *Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów* w terapii hemofilii B stosuje się leczenie objawowe oraz hamujące fibryinolizę (*Windyga 2016, Windyga 2016a*).

Leczenie objawowe, mające charakter leczenia substytucyjnego, polega na stosowaniu koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi w celu zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie „na żądanie”) albo w celu prewencji występowania krwawień (profilaktyka) (*Windyga 2016*). Definicje dotyczące leczenia substytucyjnego w hemofilii zebrano poniżej.

Tabela 17. Definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii (*Windyga 2016*).

Rodzaj leczenia	Definicja	
Leczenie epizodyczne – „na żądanie”	Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia.	
Długoterminowa profilaktyka	Pierwotna profilaktyka	Regularne, długoterminowe ¹ wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu ² u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia.
	Wtórna profilaktyka	Regularne, długoterminowe ¹ wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów ² i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych.
	Trzeciorzędowa profilaktyka	Regularne, długoterminowe ¹ wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów.
	Okresowa profilaktyka	Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku.

Koncentraty czynnika krzepnięcia krwi IX można podzielić na:

- osoczo pochodne, wytwarzane z ludzkiego osocza (pdFIX, z ang. *plasma-derived factor IX*) oraz
- otrzymywane metodami inżynierii genetycznej czynniki rekombinowane (rFIX, z ang. *recombinant factor IX*) (*Windyga 2016*);

- czynniki o wydłużonym czasie półtrwania (EHL, z ang. *extension half-life*) (NHG 2020).

Koncentraty osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX wytwarzane są z puli osocza pobranego od tysięcy dawców, a następnie w procesie produkcji oczyszczane za pomocą chromatografii, a także poddawane procedurom inaktywacji lub eliminacji wirusów (Windyga 2016). Pomimo to w koncentratkach osoczopochodnych wykrywane są wirusy bez otoczki lipidowej (np. wirus zapalenia wątroby typu A oraz parwovirus B19) (Morfini 2016, Windyga 2016), a z ich stosowaniem wiąże się ryzyko przeniesienia prionów odpowiedzialnych za wariant choroby Creutzfeldta i Jakoba (vCJD, z ang. *variant Creutzfeldt-Jakob disease*) (Windyga 2016).

Koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX to koncentratki wytwarzane przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen czynnika krzepnięcia. Następnie uwalniane do podłoża hodowlanego rFIX oczyszcza się za pomocą chromatografii immunopowinowactwa i stabilizuje za pomocą odpowiednich związków białkowych lub cukrowych oraz poddaje procedurom inaktywacji wirusów. Jak dotąd nie odnotowano żadnego przypadku przeniesienia cząstek zakaźnych przez koncentratki rFIX, nie udowodniono również w sposób jednoznaczny, by było one bardziej lub mniej immunogenne niż koncentratki osoczopochodne (Windyga 2016).

Czynniki krzepnięcia o **wydłużonym czasie półtrwania (EHL)** charakteryzują się obecnością wiązania z albuminą, która jest odpowiedzialna za wydłużenie czasu aktywności w organizmie. Do grupy rekombinowanych czynników krzepnięcia EHL zaliczany jest produkt leczniczy Idelvion, w przypadku, którego dzięki połączeniu z rekombinowaną albuminą osiągnięto wydłużenie okresu półtrwania i zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową (ChPL Idelvion 2019), co pozwala na rzadsze podawanie leku oraz zwiększa komfort stosowania dla pacjentów. Produkcja czynników EHL polega na fuzji z konjugatami białkowymi, modyfikacjami poprzez pegylację oraz modyfikacjami sekwencji białkowych i ekspresji na linii komórek ludzkich. Wśród białek cechujących się długim okresem półtrwania wyróżnia się immunoglobuliny oraz albuminy. Bezpośrednie połączenie domeny Fc IgG lub albuminy z czynnikiem krzepnięcia powoduje wydłużenie okresu półtrwania produktu fuzyjnego. Chemiczna modyfikacja poprzez pegylację polega na połączeniu łańcucha glikolu polietylowego (PEG) z molekułą terapeutyczną. Tak otrzymany konjugat zapewnia ochronę przed enzymatycznym rozkładem czynnika krzepnięcia, a tym samym doprowadza do wydłużenia okresu półtrwania leku (Sankar 2019).

Między pdFIX i rFIX istnieją dość znaczne różnice farmakokinetyczne, które wyrażają się około 1,25-krotnie mniejszym odzyskiem *in vivo* (IVR, z ang. *incremental in vivo recovery*) rFIX w porównaniu z pdFIX, a wartość ta jest szczególnie istotna w przewidywaniu maksymalnej aktywności czynnika krzepnięcia po

jego dożylnym wstrzyknięciu. Dożylne wstrzyknięcie 1 IU pdFIX na 1 kg mc. powoduje wzrost aktywności FIX w osoczu biorcy o około 1 IU/dl (IVR = 1), zaś wstrzyknięcie 1 IU rFIX na 1 kg mc. powoduje zwiększenie aktywności FIX w osoczu biorcy o około 0,8 IU/dl (IVR = 0,8). Do obliczenia należy dawki FIX stosuje się wzory:

$$\begin{aligned} \text{Dawka pdFIX (IU)} &= \text{pożądane zwiększenie aktywności FIX w osoczu biorcy (\%)} \times \text{masa ciała (kg)} \\ \text{Dawka rFIX (IU)} &= \text{pożądane zwiększenie aktywności FIX w osoczu biorcy (\%)} \times \text{masa ciała (kg)} \times 1,25 \end{aligned}$$

Częstotliwość dawek wynika z czasu biologicznego półtrwania FIX, który wynosi około 24 h (także w tym przypadku obserwuje się indywidualne wahania). Zależnie od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia rFIX i pdFIX powtarza się co 12, 18 lub 24 h (*Windyga 2016*). Sugerowane docelowe aktywności FIX w osoczu pacjentów z hemofilią B oraz czas stosowania koncentratów FIX w wybranych sytuacjach klinicznych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Sugerowana docelowa aktywność FIX w osoczu pacjentów z hemofilią B oraz czas stosowania koncentratów FIX w wybranych sytuacjach klinicznych (*Windyga 2016*).

Wskazanie	Docelowa aktywność w osoczu (IU/dl)	Czas leczenia (dni)
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa i dziąseł	40-60	1-2, jeśli efekt zbyt słaby rozważyć zwiększenie dawki i przedłużyć czas leczenia
Wylewy krwi do mięśnia biodrowo-łędźwiowego	początkowo: 60-80	1-2
	następnie: 30-60	3-5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka w czasie rehabilitacji
Centralny układ nerwowy/głowa:	początkowo: 60-80	1-7
	następnie: 30	8-21, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi	początkowo: 60-80	1-7
	następnie: 30	8-14, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Krwawienie z przewodu pokarmowego	początkowo: 60-80	1-7
	następnie: 30	8-14
Istotny klinicznie krwiomocz	40	3-5
Głębokie zranienia	40	5-7
Duże operacje chirurgiczne	przed operacją: 60-80	bd.
	po operacji:	
	▪ dni 1-3: 40-60	
	▪ dni 4-6: 30-50	
Małe operacje chirurgiczne	przed operacją: 50-80	1-5 dni (zależnie od rodzaju zabiegu)
	po operacji: 30-60	
Usuwanie zębów*	40	jednorazowo przed zabiegiem; w przypadku złożonych zabiegów ekstrakcji czas leczenia wydłuża się.

* od dnia ekstrakcji przez kolejne 7-10 dni lek antyfibrynolityczny, np. kwas traneksamowy w dawce około 10-15 mg/kg mc. co 8 h.

Leczenie hamujące fibrylizę, określane jako leczenie wspomagające, stosowane są najczęściej w hamowaniu krwawienia śluzówkowego w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego oraz z dróg rodnych u objawowych nosicieli. Zwykle stosowany jest kwas traneksamowy, który jest syntetycznym

analogiem lizyny o właściwościach hamujących fibrylizę i stabilizujących skrzep. Osobom dorosłym podawany jest on dożylnie lub doustnie w dawce 1,0 g co 6-8 godzin, zaś dzieciom 20 mg/m.c./dobę w 3-4 dawkach. Inne leki wspomagające to środki hemostatyczne przeznaczone do stosowania miejscowego, które wspomagają proces krzepnięcia krwi, a ich działanie polega na wytworzeniu rusztowania, na którym powstaje skrzep oraz niewielkim ucisku mechanicznym powierzchni rany. Leki te wykorzystuje się głównie w chirurgii ogólnej, ortopedycznej i stomatologicznej. Należą do nich: gąbka żelatynowa, odwodniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina oraz żele płytkowe (Windyga 2016).

Celem wczesnego wdrożenia **profilaktycznej terapii** hemofilii B szczególnie w populacji pediatrycznej jest zapewnienie dziecku prawidłowy rozwój oraz uniknięcie krwotoków skutkujących w poważne konsekwencje w dorosłym życiu. Korzyści wynikające z wczesnego wprowadzenia leczenia zapobiegawczego u dzieci wynikają z faktu, że nawet mała liczba krwotoków do stawów może doprowadzić do nieodwracalnych zmian strukturalnych, a późniejsze wdrożenie profilaktyczne może nie zatrzymać progresji zniszczeń. Ponadto, należy pamiętać, że wczesne zastosowania terapii prewencyjnej ma również na celu uniknięcie krwotokom wewnątrzczaszkowym. Profilaktyka może mieć charakter pierwotny lub wtórny. **Profilaktyka pierwotna** ma na celu rozpoczęcie leczenia przed pierwszym krwawieniem dostawowym. Wprowadzenie prewencji pierwotnej zapobiega rozwojowi artropatii hemofilowej. W przypadku wystąpienia uszkodzenia stawów celem dalszego leczenia jest ochrona przed progresją choroby oraz poprawa funkcjonowania układu stawowego. Zmniejszenie dolegliwości bólowych podczas codziennych aktywności stanowi główny cel **profilaktyki wtórnej**. Założeniem prewencji wtórnej jest regularne stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia po stwierdzeniu artropatii hemofilowej. Zastosowanie tej profilaktyki doprowadza do zmniejszenia częstotliwości krwawień oraz ułatwienia rehabilitacji, ale nie służy cofnięciu dokonanych zmian strukturalnych w stawach, które ulegają progresji wraz z wiekiem (NHG 2020).

W przypadku leczenia **hemofilii powikłanej obecnością inhibitora** nadrzędnym celem jest jego eliminacja (Windyga 2016a), natomiast celem doraźnym jest zahamowanie krwawienia (Windyga 2008a). Zwykle eliminacja inhibitora polega na podjęciu próby wywołania immunotolerancji, polegającej na regularnym podawaniu czynnika krzepnięcia celem wywołania tolerancji odpornościowej (ITI, z ang. *immune tolerance induction*). Metodę tą stosuje się rzadziej u chorych na hemofilię B niż A, gdyż może ona prowadzić do wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zespołu nerczycowego, a odsetek niepowodzeń sięga nawet 85%. Zakres dawek FIX stosowanych do wywołania ITI zawiera się w przedziale 43–200 j.m./kg/dzień (Windyga 2008a).

W tabeli poniżej podsumowano dostępne produkty lecznicze zawierające czynniki krzepnięcia IX.

Tabela 19. Czynniki krzepnięcia IX (Sankar 2019).

Czynniki krzepnięcia IX	Okres półtrwania	Produkt	INN	Opis	Rejestracja [^]		
					EMA	FDA	
Osczopochodne	17 h	Immunine			TAK	NIE	
	29 h	Octanine			TAK	NIE	
	Standardowy	33 h	Betafact	Ludzki czynnik krzepnięcia IX	Glikoproteina o pojedynczym łańcuchu	TAK	NIE
		15 h	Mononine			TAK	NIE
	19 h	Nonafact			NIE	NIE	
Rekombinowane	23 h	BeneFIX	Nonakog alfa		TAK	TAK	
	Standardowy	24 h	Rixubis	Nonakog gamma	3. generacja	TAK	TAK
		24 h	Ixinity	Trenonakog alfa		NIE	TAK
	Wydłużony (EHL)	102 h	Idelvion	Albutrepenonakog alfa	Białko fuzyjne z albuminą	TAK	TAK
		82 h	Alprolix	Eftrenonakog alfa	Białko fuzyjne z fragmentem Fc immunoglobuliny G1	TAK	TAK
		93 h	Refixia	Pegylowany nonakog beta	Białko pegylowane	TAK	NIE
103*	Rebinyn	Pegylowany czynnik IX	Białko pegylowane	NIE	TAK		

[^] we wskazaniu do leczenia hemofilii B;

* okres półtrwania wśród pacjentów w wieku 13-17 lat;
EHL wydłużony okres półtrwania (z ang. *extended half-life*).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia hemofilii B odnaleziono w dokumentach i na stronach internetowych następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

Krajowe rekomendacje praktyki klinicznej:

- Grupy Roboczej ds. Homeostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (*Windyga 2008, Windyga 2008a, Windyga 2016*),

Zagraniczne i/lub międzynarodowe rekomendacje praktyki klinicznej:

- Nordic Hemophilia Guidelines (*NHG 2020*);
- National Hemophilia Foundation - Medical and Scientific Advisory Council (*MASAC 2020*),
- World Federation of Hemophilia (*WFH 2013, WFH 2013a*),

- European Association for Haemophilia and associated disorders (*EAHAD 2008*),
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (*UKHCDO 2008, UKHCDO 2013, UKHCDO 2017*),
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (*AHCDO 2016, AHCDO 2006*),
- British Committee for Standards in Haematology (*BCSH 2011*),
- New Zealand Haemophilia Foundation (*NZHF 2005*).

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2020 r.

2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe

W zaleceniach *Grupy Roboczej ds. Homeostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów* dotyczących zasad postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej obecnością inhibitora (*Windyga 2008*) oraz ich aktualizacji (*Windyga 2016*) zaznaczono, że wciąż nie istnieje leczenie przyczynowe tych schorzeń, a podstawą leczenia jest zwiększanie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwioobiegu. Postępowanie takie ma na celu zahamowanie aktywnego krwawienia lub jego prewencję. W odniesieniu do pacjentów z hemofilią B jako preparaty stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień, w wytycznych wymienione zostały: liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane z osocza ludzkiego (koncentraty osoczopochodne), liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane), leki zawierające desmopresynę oraz leki wspomagające – antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne (*Windyga 2008, Windyga 2016*).

Zgodnie z zaleceniami u każdego pacjenta z ciężką hemofilią A lub B należy dążyć do zastosowania:

- pierwotnej profilaktyki krwawień,
- wtórnej profilaktyki krwawień, jeśli profilaktyka pierwotna nie została zastosowana i
- trzeciorzędowej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A lub B i artropatią hemofilową (*Windyga 2016*).

U części pacjentów objętych długoterminową profilaktyką krwawień, u których nie występują żadne samoistne krwawienia i których fenotyp krwotoczny określa się jako łagodny można rozważyć zakończenie regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia z chwilą osiągnięcia dojrzałości fizycznej. U pacjentów takich należy stosować okresową profilaktykę krwawień w sytuacjach zwiększonej aktywności fizycznej, natomiast jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają się pojawiać krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu należy powrócić do regularnego

wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia (*Windyga 2016*). Decyzje o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki czynnika IX, zastosowaniu lub nie włączenia do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii. W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów. Z uwagi na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych, przy czym jak podkreślono w wytycznych zalecenie to dotyczy zwłaszcza dzieci oraz wszystkich pacjentów, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. Eksperci zaznaczają, że dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek czynnika IX w ramach długoterminowej profilaktyki, jednak za najbardziej optymalne uznają podawanie cz. IX w dawce 25–50 j.m./kg 2 razy w tygodniu (*Windyga 2008, Windyga 2016*). Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi powinien być podawany rano (*Windyga 2016*). Jak podkreślono w wytycznych w chwili wprowadzenia do leczenia w Polsce koncentratów czynników krzepnięcia krwi o przedłużonym działaniu zostanie wydane odrębne stanowisko ekspertów (*Windyga 2016*). W leczeniu krwawień w hemofilii B nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (*Windyga 2008, Windyga 2016*)

W drugiej części zaleceń (które zgodnie z zapowiedziami podlegać będą aktualizacji; *Windyga 2016*), dotyczących postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem, zaleca się stosowanie postępowania wywołującego immunotolerancję, przy czym jak zaznaczono w zaleceniach, postępowanie to stosowane jest rzadziej w przypadku pacjentów chorych na hemofilię B niż A, a dane z piśmiennictwa nie pozwalają na sformułowanie zaleceń odnoszących się do tej grupy chorych. W przypadkach, kiedy podejmowane są próby wywołania immunotolerancji co 1–2 tygodnie należy sprawdzać zawartość białka w moczu z powodu dużego ryzyka wystąpienia zespołu nerczycowego. Szanse na indukcję immunotolerancji w hemofilii B są znacznie mniejsze niż w hemofilii A, a ryzyko poważnych odczynów alergicznych po ekspozycji na czynnik IX bardzo duże (*Windyga 2008a*).

Wybór postępowania w leczeniu krwawień w hemofilii powikłanej inhibitorem zależy od stopnia nasilenia krwawienia, maksymalnego historycznego i aktualnego miana inhibitora. Duże dawki koncentratu czynnika IX należy rozważyć u pacjentów słabo odpowiadających na bodziec antygenowy (maksymalne miano inhibitora <5 j.B./ml) oraz u pacjentów silnie odpowiadających na bodziec antygenowy, ale z aktualnie małym mianem inhibitora w przypadku nasilonych, zagrażających życiu krwawień, a leczenie

powinno być monitorowane oznaczeniami aktywności czynnika IX w osoczu chorego, przynajmniej raz na dobę. Koncentraty omijające inhibitor (aPCC, z ang. *activated prothrombin complex concentration*) w dawce 50–100 j./kg co 6–12 h; rVIIa w dawce 90–120 µg/kg co 2–3 h albo – w przypadku krwawień do stawów – w jednorazowej dawce 270 µg/kg) są zalecane w leczeniu krwawień u pacjentów z inhibitorem o wysokim mianie niezależnie od stopnia nasilenia krwawienia, a także w przypadku aktualnie małego miana inhibitora, jeśli krwawienie nie zagraża życiu chorego. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa (rVIIa) jest preferowany u pacjentów oczekujących na rozpoczęcie terapii wywołującej ITI, a także u chorych, u których wstrzyknięcie aPCC wywołuje odpowiedź anamnestyczną. W przypadku braku skuteczności koncentratów omijających inhibitor u pacjenta z hemofilią powikłaną inhibitorem o wysokim mianie, można zastosować plazmaferezę lub zewnątrzustrojową adsorpcję w celu zmniejszenia miana inhibitora do takiej wartości, przy której skuteczne będzie leczenie substytucyjne z zastosowaniem koncentratów czynnika VIII lub czynnika IX. Przyjmuje się, że maksymalna dawka dobową aPCC nie powinna być większa niż 200 j./kg, jednak w przypadku krwawień zagrażających życiu lub nieskuteczności dawek standardowych, można rozważyć zwiększenie dawki dobowej powyżej 200 j./kg. Należy wówczas monitorować markery uogólnionej aktywacji krzepnięcia krwi. Antyfibrynolityki podawane systemowo można bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej z rVIIa, ale należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych preparatów z aPCC (ryzyko powikłań zakrzepowych). Większe dawki rVIIa (> 120 µg/kg) i krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami tego leku (< 2 h) należy rozważyć u najmniejszych dzieci oraz w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu dawek standardowych. Koncentrat rVIIa jest lekiem z wyboru u chorych na hemofilię B z wywiadem poważnych odczynów uczuleniowych po wstrzyknięciu czynnika IX. U pacjentów z inhibitorem o niskim mianie, poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, preferowane jest stosowanie koncentratu czynnika IX, pod warunkiem, że zostanie uzyskany hemostatyczny poziom czynnika VIII lub czynnika IX w osoczu chorego. W przeciwnym razie należy zastosować rVIIa (w dawce 90–120 µg/kg co 2–3 h) lub aPCC (w dawce 50–100 j./kg co 6–12) (Windyga 2008a).

2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.10.2.1 Medical and Scientific Advisory Council, National Hemophilia Foundation

Zaktualizowane w 2020 r. wytyczne *Medical and Scientific Advisory Council National Hemophilia Foundation* rekomendują jako terapię z wyboru u pacjentów chorych na hemofilię B stosowanie **rekombinowanych czynników krzepnięcia IX**, podkreślając, że w przypadku tych preparatów, w porównaniu do

osoczopochodnych czynników krzepnięcia, nie ma ryzyka przeniesienia wirusów. W wytycznych odniesiono się również do rekombinowanych czynników krzepnięcia IX trzeciej generacji zwracając uwagę na wydłużenie ich okresu półtrwania oraz na metodę produkcji, dzięki której wyeliminowano ryzyko kontaktu z białkami ludzkimi lub zwierzęcymi. Wśród nich jako leki zarejestrowane, wymieniono produkt leczniczy Idelvion. Inną opcję terapeutyczną stanowi podawanie osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX. W przypadku pacjentów chorych na hemofilię B powikłaną najpoważniejszą z komplikacji jaką jest obecność inhibitora, w wytycznych zwrócono uwagę na aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny oraz rekombinowany czynnik VIIa (MASAC 2020).

2.10.2.2 Nordic Hemophilia Guidelines

W styczniu 2020 roku opublikowano wytyczne postępowania opracowane przez towarzystwo **Nordic Hemophilia Guidelines** dotyczące rekomendacji diagnostycznych i terapeutycznych uwzględniających pacjentów z hemofilią. Autorzy zaleceń podkreślają przewagę **rekombinowanych czynników krzepnięcia** nad osoczopochodnymi zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu „na żądanie”. Rekomenduje się, aby profilaktykę pierwotną w ciężkiej postaci choroby rozpocząć w 1 rż., przed pierwszym krwawieniem dostawowym. Ponadto, sugeruje się, że pacjenci z umiarkowaną hemofilią (poziom aktywności czynnika 1-2%) również powinni mieć zaoferowaną profilaktykę pierwotną. Rekomendowaną dawką wstępną czynnika IX jest 50 IU/kg raz w tygodniu. Następnie 30-40 IU/kg co 3 dni lub dwa razy w tygodniu. Modyfikacja dawki w zależności od odpowiedzi klinicznej. Zastosowanie preparatów o wydłużonym czasie półtrwania (EHL FIX, z ang. *extended half-life factor IX*) powinny być rozważone w przypadku występowania krwawień przebijających podczas profilaktyki standardowym FIX. Ostre epizody krwawień podczas profilaktyki powinny być początkowo leczone pojedynczą lub podwójną dawką profilaktyczną w zależności od ciężkości krwawienia. Potencjalnie zagrażające życiu krwawienia wywołane np. urazem głowy powinny być wyjściowo leczone podwójną dawką profilaktyczną do osiągnięcia poziomu czynnika na poziomie minimum 70-80%. W przypadku pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hemofilią, celem postępowania w ostrych krwawieniach jest osiągnięcie poziomu czynnika 40-60% w mniejszych krwawieniach oraz 70-80% w cięższych, zagrażających życiu krwotokach. Umiarkowana hemofilia może być również leczona desmopresyną jako terapią alternatywną dla leczenia substytucyjnego czynnikami krzepnięcia (NHG 2020).

2.10.2.3 World Federation of Hemophilia

W zaleceniach *World Federation of Hemophilia* wskazano, iż podstawową metodą leczenia krwawień u osób z hemofilią jest zastosowanie niedoborowych czynników krzepnięcia krwi. Zastosowanie profilaktyki zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniu stawów i powinna być celem terapii pozwalającej na zachowanie prawidłowych funkcji mięśniowo-szkieletowych. Rekomenduje się stosowanie **osoczo pochodnych** wolnych od wirusów lub **rekombinowanych czynników krzepnięcia** zamiast krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. Koncentraty czynnika krzepnięcia IX są leczeniem z wyboru u osób chorych na hemofilię B i są dzielone na dwie klasy: czyste koncentraty (osoczo pochodne lub rekombinowane) oraz koncentraty, które zawierają czynniki II, VII, IX i X (koncentraty kompleksu protrombiny, PCCs, z ang. *prothrombin complex concentrates*). W każdym przypadku, jeśli to tylko możliwe, w leczeniu hemofilii B należy stosować czyste koncentraty czynników krzepnięcia zamiast PCC, a zwłaszcza w sytuacji: zabiegu chirurgicznego, choroby wątroby, przedłużającego się leczenia wysokimi dawkami, zakrzepicy lub tendencji do zmian zakrzepowych czy jednoczesnego stosowania leków zwiększających potencjał trombogenny (w tym antyfibrynolityczny). W wytycznych podkreślono także, że czyste koncentraty czynników krzepnięcia krwi są pozbawione ryzyka wywołania zakrzepicy lub rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, z ang. *disseminated intravascular coagulation*). W odniesieniu do dawkowania czynników krzepnięcia krwi w leczeniu profilaktycznym, poza dotychczasowym protokołem Malmo (25-40 j/kg 2 razy w tygodniu w przypadku hemofilii B) w wytycznych opisano protokół Utrecht (15-30 j/kg razy w tygodniu w przypadku hemofilii B), podkreślając, że oba protokoły poparte są wynikami z długoterminowych badań klinicznych. W opinii ekspertów schemat leczenia powinien być dostosowywany indywidualnie, biorąc pod uwagę wiek pacjenta, dostęp żylny, częstość krwawień, aktywność fizyczną oraz dostępność koncentratów czynników krzepnięcia krwi. W przypadku bardzo małych dzieci wytyczne przewidują możliwość rozpoczęcia leczenia profilaktycznego od podania raz w tygodniu z możliwością zwiększania intensywności terapii w zależności od częstości krwawień oraz dostępu żylnego. Jak zaznaczono, dawki profilaktyczne najlepiej podawać rano, dostosowując schemat do planowanej aktywności fizycznej (*WFH 2013, WFH 2013a*).

2.10.2.4 European Association for Haemophilia and Associated Disorders

W wytycznych *European Association for Haemophilia and Associated Disorders*, odnoszących się do europejskich standardów opieki nad chorymi na hemofilię, zwraca się uwagę, że leczenie profilaktyczne powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów, jako iż wykazano jego wpływ na zapobieganie i poprawę uszkodzenia stawów, a także zmniejszenie obciążenia chorobą. Jako opcje stosowane w leczeniu

profilaktycznym hemofilii wymieniane są osoczo pochodne oraz rekombinowane czynniki krzepnięcia krwi, przy czym jak zaznaczono w wytycznych koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi są wolne do możliwości przeniesienia wirusów tj. wirus zapalenia wątroby typu C czy HIV. W przypadku pacjentów chorych na hemofilię powiklaną obecnością inhibitora zaleca się, jeśli to właściwe, podjęcie próby wywołania immunotolerancji oraz leczenia krwawień przez doświadczonych klinicystów, w szpitalach z właściwym zapleczem klinicznym i laboratoryjnym (EAHAD 2008).

2.10.2.5 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization

Wytyczne *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization* wskazują, że postępowaniem z wyboru w przypadku pacjentów chorych na hemofilię B jest rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (poziom dowodów IV, poziom rekomendacji C). W przypadku gdy preparat ten jest niedostępny alternatywę stanowi podawanie osoczo pochodnego czynnika krzepnięcia IX o wysokiej czystości, powodującego mniejszą hemostatyczną aktywację niż koncentrat kompleksu protrombiny (poziom dowodów Ib, poziom rekomendacji A), który powinien być unikany z powodu zwiększonego ryzyka zakrzepicy. W przypadku leczenia krwawień u chorych z hemofilią powiklaną inhibitorem jako rekomendowane interwencje, dodawane do koncentratów czynnika krzepnięcia VIII lub IX, wymieniane są rVIIa (NovoSeven) oraz FEIBA (UKHCDO 2008). Zaktualizowane w 2013 r. zalecenia tej organizacji odnoszące się do leczenia pacjentów z hemofilią B powiklaną inhibitorem wskazują, że przeprowadzenie próby wywołania immunotolerancji powinno zostać podejmowane z ostrożnością, biorąc pod uwagę relatywnie niski odsetek odpowiedzi oraz ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej i zespołu nerczycowego. Odnotowano przypadki wywołania tolerancji, a połączenie leczenia immunosupresyjnego z wywołaniem immunotolerancji było związane z częstszym osiągnięciem sukcesu terapeutycznego (poziom rekomendacji 1C). W przypadku wystąpienia krwawień u pacjentów z hemofilią powiklaną inhibitorem należy podjąć działania zmierzające do ich leczenia w ciągu dwóch godzin, zarówno w warunkach domowych jak i w szpitalu. Pacjenci leczeni w domu powinni być leczeni tak szybko jak to możliwe z zastosowaniem ustalonego postępowania początkowego w połączeniu z szybkim dostępem do porady szpitalnej lub uzyskanej od doświadczonego klinicysty (poziom rekomendacji 2C). Jak zaznaczono w wytycznych, postępowanie w przypadku krwawień uzależnione jest od ich lokalizacji oraz nasilenia, wiedzy o mianie inhibitora oraz wcześniejszej odpowiedzi na koncentraty omijające inhibitor oraz tego czy pacjent jest wykazywał niski czy wysoki stopień odpowiedzi (poziom rekomendacji 2C). Krwawienia mogą być leczone za pomocą wysokich dawek czynnika krzepnięcia VIII/IX u osób słabo reagujących na antygen (*low responders*) oraz za pomocą FEIBA lub rVIIa u osób silnie reagujących na antygen (*high responders*). Stosowanie czynnika krzepnięcia VIII może być rozważone w przypadku poważnych krwawień u pacjentów z silną

odpowiedzią na antygen i niskim mianem przeciwciał. Z kolei u pacjentów ze słabą odpowiedzią i niskim mianem przeciwciał zaleca się zwiększenie częstości podawania czynnika krzepnięcia VIII/IX, zamiast zwiększania dawki (poziom rekomendacji 2C). Pacjenci, u których wystąpiły reakcje alergiczne na czynnik krzepnięcia IX powinny być leczeni z zastosowaniem rVIIa (poziom rekomendacji 2C). Pojedyncza dawka FEIBA (50-100 µg/kg), pojedyncza wysoka dawka rVIIa (270 µg/kg) lub 1-3 standardowych dawek rVIIa (90 µg/kg) są wymieniane jako opcje terapeutyczne w przypadku wczesnych krwawień do wnętrza stawów (poziom rekomendacji 1B). Krwawienia poza obrębem stawów należy leczyć za pomocą czynnika krzepnięcia IX lub standardowych dawek FEIBA lub rVIIa, do czasu pojawienia się innych dowodów naukowych (poziom rekomendacji 2C). Zastosowanie kwasu traneksamowego powinno być rozważone u wszystkich chorych, którzy nie otrzymują wysokich dawek FEIBA (> 200 µg/kg), przy czym jest to szczególnie istotne w przypadku krwawienia z błon śluzowych (poziom rekomendacji 2C). Niektóre rodzaje krwawień, które nie odpowiadają na zastosowanie koncentratów omijających inhibitor, mogą być z powodzeniem leczone poprzez usunięcie inhibitora za pomocą plazmaferezy i immunoabsorpcji w połączeniu z wysokimi dawkami czynnika krzepnięcia IX (poziom rekomendacji 2B) (*UKHCDO 2013*). Ostatnie publikacje powyższej organizacji pochodzą z 2017 roku i dotyczą postępowania w przypadku pacjentów z ciężkim przebiegiem hemofilii z epizodami ostrych krwawień dostawowych wywołujące ich zapalenie. Ustalono, że wczesne wdrożenie leczenia profilaktycznego może przeciwdziałać krwawieniom do stawów i pozwoli na uniknięcie trwałego zapalenia. Dzięki takiemu postępowaniu, dzieci leczone w odpowiednim momencie mogą zyskać szansę na prawidłowy rozwój układu mięśniowo-szkieletowego. Rekomenduje się leczenie ambulatoryjne pacjentów z początkową dawką 25-30 IU/kg czynnika VIII i 40-60 IU/kg czynnika IX. Leczenie powinno być indywidualne, szczególnie dla pacjentów pediatrycznych, którzy różnią się od dorosłych czasem półtrwania czynników. W przypadku krwawień unieruchamiających staw zaleca się podawanie wyższych dawek czynników, doprowadzających do osiągnięcia stężenia wynoszącego 60-80 UI/dL. Podawanie preparatu powinno się odbywać co 24 godziny, aż do całkowitego ustąpienia bólu. W przypadku bardzo nasilonych krwawień konieczne jest częstsze podawanie czynnika przez pierwsze 48 godzin. Pacjentom prezentującym postać hemofilii powikłanej inhibitorem rekomenduje się podanie FEIBA (50-100µg/kg) lub rFVIIa (270µg/kg). Długość leczenia powinna być dostosowana do obrazu klinicznego, jednakże całkowita dawka FEIBA nie powinna przekraczać 200 IU/kg. Jako terapię uzupełniającą można zastosować kwas traneksamowy (*UKHCDO 2017*).

2.10.2.6 Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation

W wytycznych *Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation*, powstałych w oparciu o wytyczne *World Federation of Hemophilia* i dostosowanych do praktyki australijskiej, podkreślono, iż głównym celem terapii w hemofilii jest profilaktyka i leczenie krwawień spowodowanych niedoborem czynników krzepnięcia krwi, zarówno poprzez podawanie tych niedoborowych czynników krzepnięcia, jak i innymi metodami. Ostre krwawienia powinny być leczone najszybciej jak to jest możliwe (preferowany jest termin w ciągu 2 godzin), zarówno w warunkach domowych, jak i szpitalnych. Leczenie nie powinno być opóźniane poprzez wykonywanie procedur laboratoryjnych; w razie wątpliwości należy podjąć leczenie. Wszyscy pacjenci z hemofilią powinni posiadać identyfikatory wskazujące rozpoznanie, nasilenie hemofilii, status inhibitora, typ stosowanego w leczeniu preparatu, dawkę inicjującą stosowaną w przypadkach ciężkich krwawień spowodowanych urazami lub krwawień spontanicznych i łagodnych celem zapewnienia skutecznej opieki w sytuacji nagłej. Zastosowanie profilaktyki polegającej na podaniu koncentratu czynnika krzepnięcia krwi zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniu stawów i powinna być celem terapii pozwalającej na zachowanie prawidłowych funkcji mięśniowo-szkieletowych. W chorych z powtarzającymi się krwawieniami, zwłaszcza w obrębie stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę (4-8 tygodni) w celu przerwania cykli krwawień. Dodatkowo profilaktyka ta może być stosowana w połączeniu z fizjoterapią lub synewektomią. W wytycznych przytoczono dwa protokoły, zgodnie z którymi może być prowadzone leczenie profilaktyczne – protokół Malmo (25-40 j/kg 2 razy w tygodniu w przypadku hemofilii B) i protokół Utrecht (15-30 j/kg raz w tygodniu w przypadku hemofilii B), zaznaczając przy tym, że w użyciu mogą znajdować się także inne protokoły, a optymalne dawkowanie nie zostało ustalone. Dodatkowo, jak podkreślono w wytycznych, spodziewane jest udostępnienie nowych koncentratów czynników krzepnięcia krwi o przedłużonym czasie działania, dla których dostępne dowody naukowe wskazują na zmniejszenie częstości podań przy zachowaniu zbliżonej skuteczności (zmniejszenia częstości krwawień na rok). Protokół postępowania powinien zostać zindywidualizowany w oparciu o wiek chorego, rodzaj dostępu żylnego, fenotypu krwawień, farmakokinetykę oraz aktywność i dostępność koncentratów czynników krzepnięcia krwi. W przypadku bardzo małych dzieci wytyczne przewidują możliwość rozpoczęcia leczenia profilaktycznego od podania raz w tygodniu z możliwością zwiększania intensywności terapii w zależności od częstości krwawień oraz dostępu żylnego. Zaleca się także podanie koncentratów czynników krzepnięcia krwi przed rozpoczęciem aktywności fizycznej o wysokim ryzyku zranienia. Kiedy jest to tylko możliwe osoby z hemofilią powinny mieć możliwość odbywania terapii w domu, a postępowanie takie powinno być ściśle nadzorowane przez zespół ds. kompleksowej opieki i rozpoczynane wyłącznie po odpowiednim przeszkoleniu. W przypadku małych dzieci może

być konieczne użycie portów naczyniowych, które ułatwiają wykonanie iniekcji. Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu wczesnej, intensywnej profilaktyki należy rozważyć ryzyko zabiegu chirurgicznego, zakażeń miejscowych oraz zakrzepicy. W odniesieniu do preparatów, jakie można zastosować w leczeniu hemofilii B jako leczenie pierwszego wyboru zarekomendowano stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi. Ich stosowanie jest również preferowane zamiast koncentratów kompleksu protrombiny (PCC). W wytycznych podkreśla się ponadto, iż w przypadkach, gdy dostępne są koncentraty osoczo pochodnych lub rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi nie należy stosować krioprecypitatów lub osocza świeżo mrożonego. Leczenie krwawień u chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem powinno odbywać się w konsultacji z ośrodkiem zajmującym się opieką nad takimi pacjentami, a wybór stosowanej terapii powinien być uzależniony od miana inhibitora, wcześniejszej odpowiedzi na dany lek oraz natury krwawienia. Pacjenci ze słabą reakcją na antygen mogą być leczeni za pomocą odpowiednich czynników krzepnięcia podawanymi w dużo wyższej dawce, tak by jeśli to możliwe zneutralizować inhibitor i zahamować krwawienie. Z kolei pacjenci z silną odpowiedzią, ale niskim mianem inhibitora mogą być podobnie leczeni w przypadkach nagłych, do czasu wystąpienia odpowiedzi anamnestycznej, zwykle przez 3-5 dni, wykluczając w dalszym postępowaniu koncentraty, które zawierają wyłącznie niedoborowy czynnik krzepnięcia. W badaniach wykazano, że w przypadku krwawień do stawów podanie dwóch dawek rekombinowanego czynnika VIIa jest równoważne podaniu pojedynczej dawki aPCC, jednak odpowiedź na te leki wśród pacjentów jest zróżnicowana, co wskazuje, że leczenie powinno być zindywidualizowane. W wytycznych podkreślono również, że nowozdiagnozowani pacjenci z hemofilią B, a zwłaszcza ci, u których występuje dodatni wywiad rodzinny lub defekty genetyczne predysponujące do wytworzenia inhibitora, powinni być leczeni w ciągu 10-20 pierwszych podań koncentratu czynnika krzepnięcia IX w klinikach lub szpitalach umożliwiających leczenie ciężkich reakcji alergicznych. Reakcje te mogą wystąpić także później, jednak zwykle mają łagodniejszy przebieg. Doświadczenie kliniczne dotyczące wywoływania immunotolerancji u pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem jest ograniczone. Postępowanie takie prowadzi się podobnie jak w hemofilii A, jednak odsetek sukcesów terapeutycznych jest niższy, zwłaszcza u pacjentów, u których inhibitor związany jest ze skazą alergiczną. W czasie wywoływania immunotolerancji u pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem oraz ciężkimi reakcjami alergicznymi na podanie czynnika IX w wywiadzie może rozwinąć się zespół nerzycowy, który nie zawsze ustępuje pod zaprzestaniem wywoływania immunotolerancji. Jako skuteczne opisywano również alternatywne schematy leczenia tj. leczenie immunosupresyjne. Każdorazowa próba zmiany stosowanych czynników krzepnięcia krwi powinna być monitorowana pod kątem rozwoju inhibitora, zarówno przed jak i po zmianie leku (AHCDO 2016).

Należy zauważyć, że już w 2006 r. *Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation* wydało wytyczne dotyczące stosowania osoczo pochodnych i rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi (*AHCDO 2006*), które obecnie podlegają aktualizacji (*AHCDO 2016*). W wytycznych tych zaznaczono, że w przypadku pacjentów z hemofilią B niepowikłaną inhibitorem dostępne są koncentrat rekombinowany lub osoczo pochodnych czynnika krzepnięcia IX, leki antyfibrynolityczne oraz środki wspomagające. W leczeniu ostrych epizodów krwawień w tej grupie chorych stosowane mogą być koncentraty rekombinowane czynnika IX, które są bezpieczne i skuteczne. Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej w ciągu 50 pierwszych dni leczenia z zastosowaniem rFIX pacjentów należy uważnie monitorować, a wczesna ekspozycja na ten rodzaj leczenia powinna nastąpić w ośrodku umożliwiającym leczenia anafilaksji. Dawkowanie rFIX w stosunku do pdFIX wynosi 6:1 dla pacjentów w wieku ≤ 15 lat i 2:1 dla pacjentów w wieku > 16 lat. Jak podkreślono, stosowanie rFIX jest skuteczne i bezpieczne również w przypadku leczenia profilaktycznego hemofilii B niepowikłanej inhibitorem, a ustalając schematy dawkowania należy wziąć pod uwagę niższy odzysk rFIX w porównaniu do pdFIX oraz zmienność osobniczą pacjentów. Można również rozważyć stosowanie urządzeń umożliwiających dostęp centralny do żyły, które ułatwiają regularne podanie czynników u dzieci. W przypadku chorych na hemofilię B powikłaną inhibitorem jako dostępne opcje terapeutyczne wymieniono rekombinowany czynnik VIIa, aPCC, leki antyfibrynolityczne, środki dodatkowe oraz rekombinowany czynnik IX. W leczeniu ostrych epizodów krwawień w tej grupie chorych zaleca się stosowanie rekombinowanego czynnika VIIa, który jest skuteczny i bezpieczny. Stosowanie aPCC może być rozważone u celu kontroli łagodnych epizodów krwawień u pacjentów z wysokim mianem inhibitora, jednak chorzy ci powinni być ściśle monitorowani pod kątem działań niepożądanych, które choć rzadko, mogą być ciężkie. W wytycznych zaznaczono, że nie ma opracowanych zaleceń odnoszących się do zagadnienia wywoływania immunotolerancji u chorych na hemofilię B, jednak rekombinowany czynnik IX może być stosowany w ramach protokołów wywoływania immunotolerancji ze względu na wyższy profil bezpieczeństwa, jednak jego stosowanie powinno być ściśle monitorowane w celu zapobiegania wystąpienia reakcji anafilaktycznej (*AHCDO 2006*).

2.10.2.7 British Committee for Standards in Haematology

W zaleceniach *British Committee for Standards in Haematology* dotyczących standardów postępowania u noworodków i niemowląt podkreślono, iż leczeniem z wyboru w przypadku krwawień u dzieci z hemofilią B są koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, które powinny być podane niezwłocznie (poziom rekomendacji 1C). Leczenie w tej grupie pacjentów powinno być szczególnie nadzorowane, ponieważ noworodki mogą wymagać podania wyższych dawek w celu osiągnięcia docelowego stężenia czynnika, a leki mogą wykazywać krótszy okres półtrwania (poziom rekomendacji 1B). Profilaktyczne

podanie koncentratów czynników krzepnięcia, po potwierdzeniu diagnozy, powinno być rozpoczęte u dzieci ze zwiększonym ryzykiem krwawień np. po ciężkim porodzie, porodzie instrumentalnym (zwłaszcza za pomocą próżnościągu lub kleszczy) lub w przypadku przedłużającej się drugiej fazy porodu (poziom rekomendacji 1C). Należy rozważyć także krótkoterminowe stosowania leczenia profilaktycznego w przypadku porodów przed terminem (poziom rekomendacji 1C) (*BCSH 2011*).

2.10.2.8 New Zealand Haemophilia Foundation

W wydanych w 2005 r. wytycznych *New Zealand Haemophilia Foundation* zalecono stosowanie profilaktyki pierwotnej, czyli podania koncentratów czynników krzepnięcia (**osoczopochodnych lub rekombinowanych**) jako standardu postępowania u dzieci z ciężką postacią hemofilii, u których stwierdza się podwyższone ryzyko rozwoju artropatii. Zaleca się rozpoczynanie profilaktyki pierwotnej w ciągu pierwszych 12-24 m.ż., zwykle po pierwszym epizodzie krwawienia do stawów. W wytycznych zaznaczono ponadto, że celem uzyskania dostępu żylnego konieczne może być założenie portu naczyniowego (Port-A-Cath). Krótkoterminowa profilaktyka może być konieczna u pacjentów z nawracającymi krwawieniami do stawów. W przypadku podejrzenia krwotoku wewnątrzczaszkowego lub po poważnych urazach głowy należy natychmiast rozpocząć leczenie i nie wolno go odraczać do czasu wykonania oceny radiologicznej (*NZHF 2005*).

Leczenie nowych przypadków hemofilii powinno zostać rozpoczęte od podawania czynników rekombinowanych, ponieważ uważa się, że są one bezpieczniejsze od osoczopochodnych. Z powyższego powodu wszystkim dzieciom z hemofilią powinno oferować się terapię produktami rekombinowanymi z kontynuacją tego leczenia w dorosłym życiu. W przypadku pacjentów dorosłych, czynniki rekombinowane powinny być proponowane, jeśli wcześniej nie wdrożono terapii czynnikami osoczopochodnymi. Ponadto, zaleca się podawanie rekombinowanych produktów w związku z zabiegiem operacyjnym, szczególnie w przypadku objawowych kobiet. Dorośli pacjenci otrzymujący leczenie osoczopochodne powinni kontynuować terapię tymi preparatami. W przypadku pacjentów z epizodami krwawienia i obecnością inhibitora możliwe jest podawanie zarówno rekombinowanych jak i osoczopochodnych czynników (*NZHF 2014*).

2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Ze względu na fakt, że przedmiotem niniejszego raportu było wskazanie dotyczące zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią B, w poniższym podsumowaniu przedstawiono wyłączenie leczenia i zapobieganie krwawieniom u tych pacjentów, pomijając rekomendacje dotyczące postępowania z chorymi z obecnym krążącym antykoagulantem (inhibitorem).

Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia i profilaktyki hemofilii B.

Region	Towarzystwo (źródło)	Data	Rekomendacje
POLSKA	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (<i>Windyga 2008, Windyga 2008a, Windyga 2016</i>)	2016	<p>W leczeniu profilaktycznym oraz leczeniu krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane) – <u>opcja terapeutyczna sugerowana</u>, ▪ liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane z osocza ludzkiego (koncentraty osoczopochodne), ▪ leki zawierające desmopresynę ▪ leki wspomagające – antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne
		2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Leczeniem z wyboru</u> w przypadku krwawień u noworodków z hemofilią B są koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX
WIELKA BRYTANIA	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (<i>UKHCDO 2008, 2017</i>)	2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie profilaktyczne należy wprowadzać jak najwcześniej, aby uniknąć trwałego uszkodzenia stawów
		2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Postępowaniem z wyboru</u> u noworodków i niemowląt są koncentraty rekombinowane czynnika krzepnięcia IX
USA	National Hemophilia Foundation – MASAC (<i>MASAC 2020</i>)	2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Terapią z wyboru</u> jest stosowanie koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX. Inną opcję terapeutyczną stanowi podawanie osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX
AUSTRALIA	National Blood Authority oraz Australian Haemophilia Centres Directos Organization (<i>NBA AHCDO 2016, AHCDO 2006</i>)	2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ostre krwawienia powinny być leczone najszybciej jak to jest możliwe ▪ Zastosowanie profilaktyki polegającej na podaniu koncentratu czynnika krzepnięcia krwi zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniu stawów ▪ W odniesieniu do preparatów, jakie można zastosować w leczeniu hemofilii B jako <u>leczenie pierwszego wyboru</u> zalecono stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi ▪ W przypadkach, gdy dostępne są koncentraty osoczopochodnych lub rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi nie należy stosować krioprecypitatów lub osocza świeżo mrożonego

Region	Towarzystwo (źródło)	Data	Rekomendacje
			<p>Pacjenci z hemofilią B niepowikłaną obecnością inhibitora:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ koncentrat rekombinowany czynnika krzepnięcia IX ▪ koncentrat osoczopochodnych czynnika krzepnięcia IX, <p>2006</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leki antyfibrynolityczne ▪ środki wspomagające ▪ w leczeniu epizodów ostrych krwawień w tej grupie chorych zaleca się stosowanie koncentratów rekombinowanego czynnika IX.
NOWA ZELANDIA	New Zealand Haemophilia Foundation (NZHF 2005, NZHF 2014)	2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się stosowanie profilaktyki pierwotnej (czynniki osoczopochodne lub rekombinowane) jako standard postępowania u dzieci z hemofilią ciężką
		2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie nowych przypadków hemofilii powinno być rozpoczęte od podawania rekombinowanych czynników krzepnięcia IX
KRAJE NORDYCKIE	Nordic Hemophilia Guidelines (NHG 2020)	2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rekomenduje się zastosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia IX nad osoczopochodnymi zarówno w profilaktyce, jak i w postępowaniu „na żądanie”.
MIĘDZYNARODOWE	World Federation of Hemophilia (WFH 2013, WFH 2013a)	2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rekomenduje się stosowanie osoczopochodnych wolnych od wirusów lub rekombinowanych czynników krzepnięcia zamiast krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza.
EUROPEJSKIE	European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD 2008)	2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Postępowaniem z wyboru</u> w przypadku pacjentów chorych na hemofilię B jest rekombinowany czynnik krzepnięcia IX. W przypadku gdy preparat ten jest niedostępny alternatywę stanowi podawanie osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX o wysokiej czystości, powodującego mniejszą hemostatyczną aktywację niż koncentrat kompleksu protrombiny, który powinien być unikany z powodu zwiększonego ryzyka zakrzepicy.

Podsumowując, należy zwrócić uwagę, że rekomendowanym postępowaniem w leczeniu i profilaktyce pacjentów z hemofilią B jest stosowanie substytucyjne czynników krzepnięcia IX. Większość autorów odnalezionych wytycznych podkreśla ponadto, że leczeniem z wyboru są **rekombinowane czynniki krzepnięcia IX** ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

2.10.4 Aktualne leczenie finansowane w Polsce

W celu zapewnienia dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia pacjentom ze skazami krwotocznymi w 2001 r. wprowadzono pierwszy w Polsce „**Program zaopatrzenia chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne w czynniki krzepnięcia**”. Leczenie uwzględnione w programie było finansowane z budżetu ministra właściwego do spraw zdrowia. Od tamtego czasu kolejne programy zdrowotne stanowią kontynuację powyższego. Aktualnie w ramach „**Narodowego Programu Leczenie Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023**” pacjenci uzyskują dostęp do produktów leczniczych dla chorych na hemofilię oraz pokrewne skazy krwotoczne. Polityka zdrowotna powyższego programu zapewnia powszechną dostępność technologii lekowych dla pacjentów z inhibitorem oraz bez inhibitora w celu prowadzenia leczenia domowego w tym leczenia krwawień, immunotolerancji, wtórnej profilaktyki u dorosłych chorych, wtórnej profilaktyki dla dzieci, które nie mogą korzystać z programu finansowanego przez NFZ – B.15 lub B.94. Zamówienia na czynniki krzepnięcia krwi wykorzystywane w ramach „*Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023*” realizowane są na drodze przetargów otwartych ogłaszanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. W przetargu ogłaszanym w związku z dostawą koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji na lata 2019-2021 za najkorzystniejszą uznawano ofertę dotyczącą produktu leczniczego BeneFIX (ZPP-160/19, MZ 2018).

W 2008 r. wprowadzono z kolei powszechny program profilaktyki krwawień u dzieci w ramach terapeutycznego programu lekowego „**Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B**”, finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (MZ 2018). Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w Polsce istnieją dwa programy lekowe uwzględniające refundację czynników krzepnięcia w leczeniu pacjentów z hemofilią A i B (B.15 i B.94).

W ramach programu lekowego „*Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*” finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu hemofilii B objęte są produkty lecznicze: Immunine, Octanine, BeneFIX, Rixubis (B.15) oraz Alprolix (B.94) (MZ 18/02/2020).

W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia do poszczególnych programów lekowych.

Tabela 21. Kryteria włączenia do programów lekowych B.15 i B.94 w Polsce (MZ 18/02/2020).

B.15	B.94
Pierwotna profilaktyka krwawień	
<p>1. 1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii B, o poziomie aktywności czynnika krzepnięcia IX \leq 1% poziomu normalnego – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia IX.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia IX minimum drugiej generacji.</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> o dla grupy określonej w pkt. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji. 	<p>1. 1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii B, o poziomie aktywności czynnika krzepnięcia IX \leq 1% poziomu normalnego – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia IX.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc)</p> <p>1.4. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> o dla grupy określonej w pkt. 1.2. – czynniki rekombinowane o przedłużonym działaniu (rFIXFc)
Wtórna profilaktyka krwawień	
<p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię B, po wystąpieniu wylewów do stawów – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia IX</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</p>	<p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię B, po wystąpieniu wylewów do stawów</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla grupy określonej w pkt. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFIXFc) <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla grupy określone w pkt. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFIXFc)
Indukcja tolerancji immunologicznej	
<p>Wszyscy pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B; ▪ pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r. 	<p>Wszyscy pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B; ▪ pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.

Kryterium wykluczenia z udziału w programach lekowych jest stwierdzenie obecności inhibitora w mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy (MZ 18/02/2020).

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe założenia wnioskowanego programu lekowego zostały przedstawione w rozdziale 10.4.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Liczebność populacji docelowej

Leczenie hemofilii w Polsce realizowane jest w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Aktualne cele programu zdefiniowane są w ramach strategii leczenia obejmującej lata 2019-2023. Zgodnie z aktualizacją programu z dnia 24.01.2020 (*NPLH 2020*), w której powołano się na bazę danych prowadzoną przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii, liczebność populacji osób chorych na hemofilię B w Polsce wynosi około **399** pacjentów.

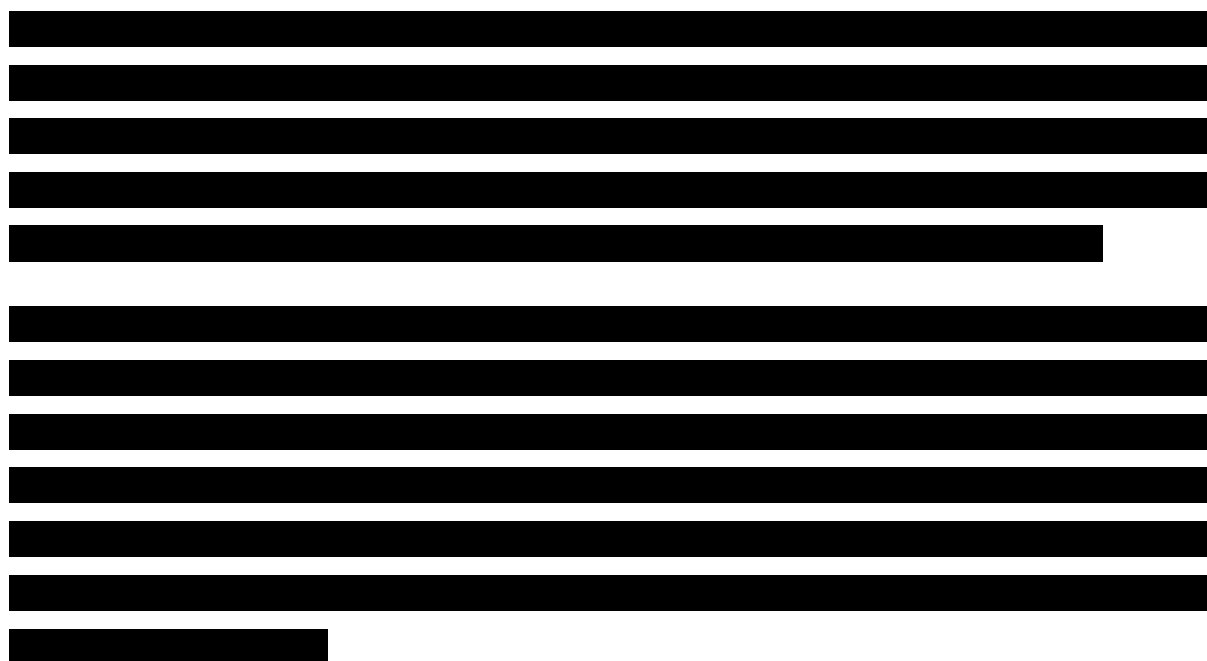


Liczba osób leczonych rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia IX

Dane dotyczące liczby rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach oraz liczby osób objętych danym programem w zakresie leczenia szpitalnego publikowane są przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach co półrocznych sprawozdań z działalności funduszu. W poniższej tabeli przedstawiono liczby pacjentów, którzy leczeni byli z wykorzystaniem rekombinowanych czynników krzepnięcia IX w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w trzech ostatnich latach kalendarzowych.

Tabela 22. Liczba pacjentów leczonych z wykorzystaniem rekombinowanych czynników krzepnięcia IX.

Rok	Liczba osób objętych programem	Źródło danych
2017	18	UR 2/2018/III
2018	24	UR 3/2019/III
2019	28	UR 6/2020/III



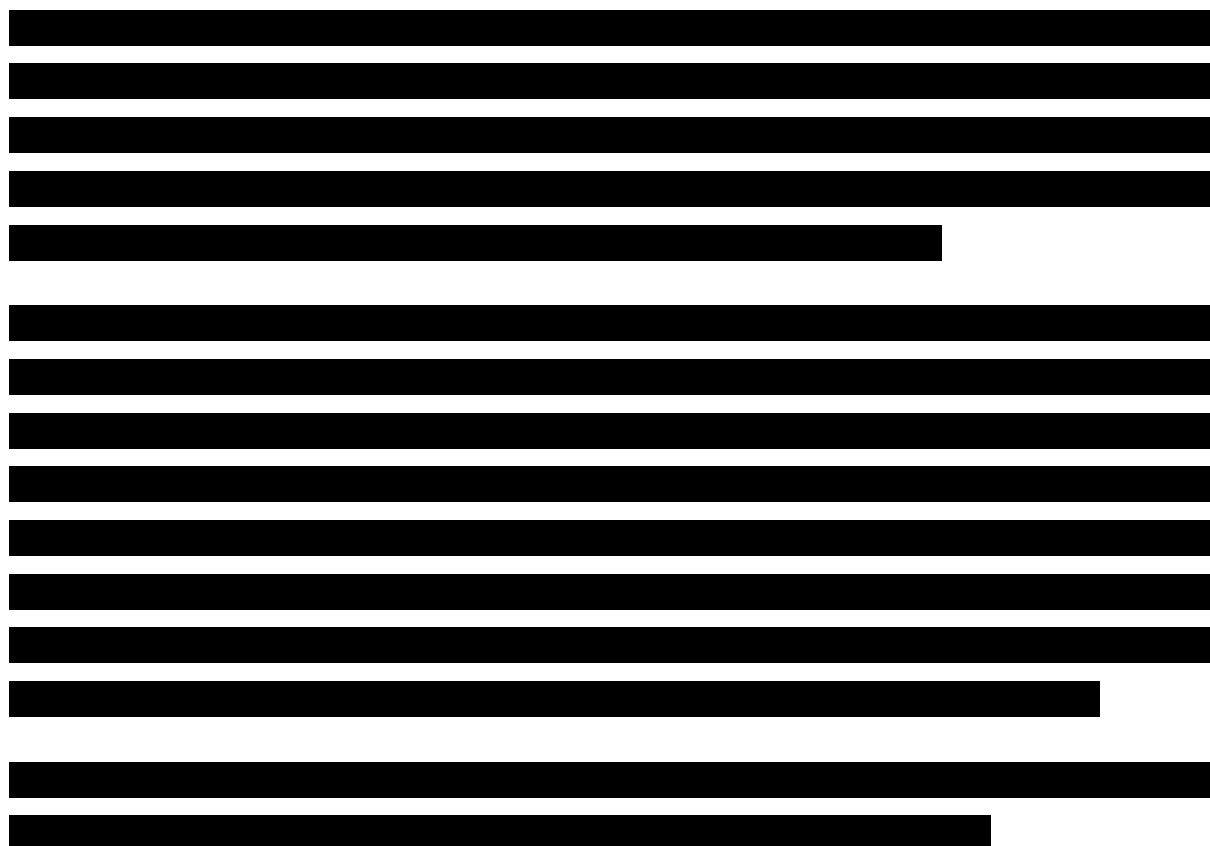
Liczba osób leczonych obecnie osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX, które w przyszłości leczone będą z wykorzystaniem czynników rekombinowanych

Ponownie dane dotyczące liczby osób leczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia IX w ramach programu zaczerpnięto z opublikowanych przez NFZ rocznych sprawozdań z działalności funduszu. W poniższej tabeli przedstawiono liczby pacjentów, którzy leczeni byli z wykorzystaniem

osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w trzech ostatnich latach kalendarzowych.

Tabela 23. Liczba pacjentów leczonych z wykorzystaniem osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX.

Rok	Liczba osób objętych programem	Źródło danych
2017	40	UR 2/2018/III
2018	35	UR 3/2019/III
2019	33	UR 6/2020/III



5 Opis ocenianej interwencji – Idelvion (albutrepenakog alfa)

Produkt leczniczy Idelvion zawiera substancję czynną albutrepenakog alfa, która stanowi oczyszczone białko wytworzone poprzez fuzję zrekombinowanej albuminy z czynnikiem krzepnięcia IX. Albumina jest naturalnym, neutralnym nośnikiem w osoczu krwi. Genetyczne sprzężenie albuminy z rekombinowanym czynnikiem IX wydłuża okres półtrwania substancji (*ChPL Idelvion 2019*). Należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Idelvion w 2010 roku uzyskał tytuł leku sierocego na terenie UE (*EMA 2010*).

Produkt leczniczy zaliczany jest do leków rekombinowanych, które w porównaniu z preparatami osoczopochodnymi charakteryzują się mniejszym ryzykiem transmisji zakażeń. Dzięki specyficznej budowie leku, albutrepenakog alfa, w porównaniu do innych leków z tej grupy, umożliwia dłuższe działanie, a tym samym wydłuża okres pomiędzy kolejnymi podaniami produktu (*NZHF 2014*).

Idelvion jest produktem leczniczym występującym w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Lek jest przeznaczony do podawania dożylnego. Dostępne opakowania zawierają 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m. i 2000 j.m. W rutynowej profilaktyce krwawień u dzieci i młodzieży zalecany schemat dawkowania albutrepenakogu alfa to 35-90 j.m./kg podawanych dożylnie raz w tygodniu (*ChPL Idelvion 2019*).

Produkt leczniczy Idelvion może być zastosowany w leczeniu oraz profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B, we wszystkich grupach wiekowych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 30 października 2019 r. (*ChPL Idelvion 2019*).

Tabela 24. Opis ocenianej interwencji – Idelvion (albutrepenakog alfa)

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Str.76 35041 Marburg Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1095/001 EU/1/16/1095/002 EU/1/16/1095/003 EU/1/16/1095/004
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 Maj 2016
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	30 październik 2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi IX.
	Kod ATC	B02BD04
	Dostępne preparaty	IDELVION 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań IDELVION 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań IDELVION 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań IDELVION 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne
Mechanizm działania

IDELVION (INN: albutrepenakog alfa) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX. Wydłużenie okresu półtrwania produktu IDELVION i zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową osiągnięto poprzez połączenie z rekombinowaną albuminą. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Genetyczne połączenie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą wydłuża okres półtrwania czynnika IX. IDELVION pozostaje w krążeniu w stanie niezmiennym do czasu aktywacji czynnika IX, po czym albumina się odłącza, uwalniając czynnik IX (FIXa), który potrzebny jest do procesu krzepnięcia.

Działanie farmakodynamiczne

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią zaburzeniem krzepnięcia krwi, spowodowanym obniżeniem poziomu czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub wskutek przypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Terapia zastępcza powoduje podwyższenie poziomu czynnika IX w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień. Czynniki IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnętrznym szlaku krzepnięcia, a czynnik XIa w wewnętrznym szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII aktywuje czynnik X. W wyniku tego dochodzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do powstania skrzepu. U pacjentów z hemofilią B czynnik IX jest nieaktywny lub jego aktywność jest znacznie zmniejszona, co może wymagać terapii zastępczej.

Właściwości farmakokinetyczne
Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne (PK) produktu IDELVION oceniano u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) oraz u dzieci (w wieku od 1 roku do mniej niż 12 lat), po dożylnym wstrzyknięciu pojedynczej dawki wynoszącej 50 j.m./kg. Parametry PK (przedstawione poniżej) oceniano na podstawie osoczowej aktywności czynnika IX w czasie, oznaczanej za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie parametrów farmakokinetycznych IDELVION według kategorii wiekowych (mediana (minimum, maksimum)) po pojedynczym wstrzyknięciu IDELVION (50 j.m./kg).

Parametry PK	1 do < 6 lat (N = 12)	6 do < 12 lat (N = 15)	12 do < 18 lat (N = 5)
IR (IU/dl)/(IU/kg)	0,968 (0,660, 1,280)	1,07 (0,70, 1,47)	1,11 (0,84, 1,61)
C _{max} (IU/dl)	48,2 (33,0, 64,0)	50,5 (34,9, 73,6)	55,3 (40,5, 80,3)
AUC _{0-inf} (h*IU/dl)	4301 (2900, 8263)	4718 (3212, 7720)	4804 (2810, 9595)
Eliminacja(t _{1/2}) (h)	86,2 (72,6, 105,8)	89,3 (62,1, 123,0)	88,8 (51,5, 130,0)
CL (ml/h/kg)	1,16 (0,61, 1,72)	1,06 (0,65, 1,56)	1,04 (0,52, 1,67)

IR – odpzyk przyrostowy, AUC – pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika IX w zależności od czasu; CL – klirens przeliczany na masę ciała; eliminacja (t_{1/2}) – okres półtrwania w fazie eliminacji.

Wskazanie

W badaniach klinicznych uzyskiwano minimalne poziomy 5-10% pozwalające osiągnąć kontrolę krwawień w profilaktyce. Symulacje PK sugerują, że czas potrzebny do osiągnięcia 5% aktywności FIX w osoczu po pojedynczym wstrzyknięciu 50 j.m. / kg wynosi 7 dni dla 1- <6 lat, 9 dni dla 6- <12 lat i 11 dni dla 12- <18 lat po zastosowaniu produktu leczniczego IDELVION.

Leczenie i profilaktyka krwawienia u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX). IDELVION może być stosowanych we wszystkich grupach wiekowych.

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii hemofilii B.

Pacjenci uprzednio nie poddawani leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania IDELVION u pacjentów wcześniej nieleczonych nie zostały jak dotąd potwierdzone.

Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia zaleca się właściwe oznaczanie poziomu IX czynnika, w celu ustalenia wielkości podawanej dawki oraz częstości powtarzania wlewów. U poszczególnych pacjentów mogą wystąpić różnice w odpowiedzi na podanie IX czynnika krzepnięcia, co przejawia się różnymi okresami półtrwania oraz różnicami w odzysku. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Podczas dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziomu aktywności IX czynnika w osoczu). W przypadku stosowania jednostopniowego testu wykrzepiania in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu określenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów, na wyniki aktywności czynnika IX w osoczu mogą istotnie wpływać zarówno rodzaj odczynnika aPTT użytego w teście, jak i przyjęte dla tego testu standardowe wartości referencyjne. Oznaczenie za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania przy użyciu kaolinowego odczynnika aPTT lub odczynnika Acitin FS aPTT prawdopodobnie spowoduje niedoszacowanie poziomu aktywności. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i/lub odczynników stosowanych w teście.

Dawkowanie i sposób podawania**Dawkowanie**

Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej zależą od stopnia ciężkości niedoboru IX czynnika krzepnięcia krwi, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Liczba podawanych pacjentowi jednostek IX czynnika wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnych standardów WHO dla produktów IX czynnika. Aktywność IX czynnika w osoczu jest wyrażana jako odsetek (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu zawartości IX czynnika w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika IX jest równoważna zawartości czynnika IX w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX na kg masy ciała powinna podwyższyć poziom krążącego czynnika IX w osoczu średnio o 1,3 j.m./dl (1,3% normalnej aktywności) u pacjentów w wieku ≥ 12 lat oraz o 1,0 j.m./dl (1,0% normalnej aktywności) u pacjentów w wieku <12 lat. Wymaganą dawkę oblicza się przy użyciu następującego wzoru: Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (% normalnej aktywności lub j.m./dl) x {odwrotność obserwowanego odzysku (j.m./kg na j.m./dl)} Spodziewany wzrost czynnika IX (j.m./dl lub % normalnej aktywności) = dawka (j.m.) x odzysk (j.m./dl na j.m./kg)/masa ciała (kg) Dawka i częstość podawania powinny zawsze być indywidualnie dobrane w zależności od skuteczności klinicznej u poszczególnych pacjentów.

Pacjenci w wieku poniżej 12 lat

Dla odzysku przyrostowego o wartości 1 j.m./dl na 1 j.m./kg, dawkę oblicza się w następujący sposób: Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (j.m./dl) x 1 dl/kg

Przykład

1. U pacjenta o masie 20 kg z ciężką hemofilią B wymagana jest szczytowa wartość wynosząca 50% wartości prawidłowej. Odpowiednia dawka wynosiłaby $20 \text{ kg} \times 50 \text{ j.m./dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ j.m.}$
2. Dawka IDELVION wynosząca 1000 j.m. podana pacjentowi o masie 25 kg powinna po wstrzyknięciu spowodować szczytowy wzrost poziomu czynnika IX wynoszący $1000 \text{ j.m./25 kg} \times 1,0 \text{ (j.m./dl na j.m./kg)} = 40 \text{ j.m./dl}$ (40% aktywności prawidłowej).

Pacjenci w wieku powyżej 12 lat

Dla odzysku przyrostowego o wartości 1,3 j.m./dl na 1 j.m./kg, dawkę oblicza się w następujący sposób: Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (j.m./dl) x 0,77 dl/kg

Przykład

3. U pacjenta o masie 80 kg z ciężką hemofilią B wymagana jest szczytowa wartość wynosząca 50% wartości prawidłowej. Odpowiednia dawka wynosiłaby $80 \text{ kg} \times 50 \text{ j.m./dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ j.m.}$
4. Dawka IDELVION wynosząca 2000 j.m. podana pacjentowi o masie 80 kg powinna po wstrzyknięciu spowodować szczytowy wzrost poziomu czynnika IX wynoszący $2000 \text{ j.m.} \times 1,3 \text{ (j.m./dl na j.m./kg)} / 80 \text{ kg} = 32,5 \text{ j.m./dl}$ (32,5% aktywności prawidłowej). W razie wystąpienia następujących przypadków krwawienia, aktywność czynnika IX nie powinna zmniejszyć się poniżej podanych poziomów aktywności w osoczu (w % aktywności prawidłowej lub w j.m./dl) w danym okresie czasu. Poniższa tabela może być wykorzystywana jako źródło wskazówek dotyczących dawkowania w przypadkach krwawień i po zabiegach chirurgicznych:

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (% lub j.m./dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
<p style="text-align: center;"><u>Krwotok</u></p> <p>Niewielkie lub umiarkowane krwawienie do stawów, mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego) lub z jamy ustnej</p>	30-60	Pojedyncza dawka powinna być wystarczająca w przypadku większości krwawień. Podanie dawki podtrzymującej po 24-72 godzinach może być potrzebne przy utrzymującym się krwawieniu.
<p style="text-align: center;"><u>Znaczny krwotok</u></p> <p>Krwawienia zagrażające życiu, krwawienie do mięśni głębokich, włącznie z mięśniem biodrowo-lędźwiowym</p>	60-100	Powtarzać przez pierwszy tydzień co 24-72 godziny, a następnie stosować raz w tygodniu dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.
<p style="text-align: center;"><u>Małe zabiegi chirurgiczne</u></p> <p>(Włączając nieskomplikowaną ekstrakcję zęba)</p>	50-80 (poziom początkowy)	Pojedyncza dawka powinna być wystarczająca w przypadku większości małych zabiegów chirurgicznych. W razie potrzeby można podać po 24-72

kolejnym podaniu czynnika IX. Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu produktów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, w warunkach umożliwiających odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Zatorowość

Ze względu na potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowych, podczas stosowania tego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, noworodków oraz pacjentów z grup ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) należy prowadzić nadzór kliniczny w kierunku wystąpienia wczesnych oznak wykrzepiania i koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z powyższych sytuacji należy zbadać, czy korzyści z zastosowania produktu leczniczego IDELVION przewyższają ryzyko związane z powyższymi komplikacjami.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych terapia substytucyjna za pomocą czynnika IX może zwiększać to ryzyko.

Powikłania związane z zastosowaniem cewnika

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych produktu leczniczego IDELVION nie uczestniczyli pacjenci w wieku 65 lub więcej lat. Nie są dostępne informacje, czy pacjenci w podeszłym wieku reagują na lek inaczej niż pacjenci młodszy.

Indukcja tolerancji immunologicznej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IDELVION w indukcji tolerancji immunologicznej nie zostały określone.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera do 25,8 mg (1,13 mmol) sodu na dawkę (dla masy ciała 70 kg), jeżeli maksymalna dawka (15 ml = 6000 IU) jest stosowana. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Odnotowywanie użycia

Szczególnie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego IDELVION zapisywać nazwę i numer serii produktu w celu udokumentowania związku między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii hemofilii B

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Idelvion nie jest objęty refundacją w warunkach polskich (MZ 18/02/2020).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produktu leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) nie był do tej pory poddawany ocenie przez AOTMiT.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa) w leczeniu hemofilii B (ICD-10 D67) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *European Network For Health Technology Assessment (EUnetHTA)*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania albutrepenonakogu alfa odnaleziono na dwóch stronach: IQWiG i HAS. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2020 r.

Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Idelvion.

Kraj/Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	bd.	bd.	bd.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	bd.	bd.	bd.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	bd.	bd.	bd.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	bd.	bd.	bd.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2016	pozytywna	Skuteczność kliniczna podobna do skuteczności preparatów obecnie stosowanych, ale wydłużony czas pomiędzy przyjmowaniem leku
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	bd.	bd.	bd.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	bd.	bd.	bd.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2016	pozytywna	Lek oceniany w procedurze oceny leków sierocych (szczegóły poniżej)
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	bd.	bd.	bd.
Europa	<i>European Network For Health Technology Assessment (EUnetHTA)</i>	bd.	bd.	bd.

Eksperti *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* poddali ocenie produkt leczniczy Idelvion w ramach procedury oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich, która zgodnie z prawodawstwem niemieckim zakłada, że korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania leku sierociego została wykazana w momencie jego rejestracji. Ocena w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, nie będzie prowadzona do momentu aż obrót lekiem w ramach refundacji w ciągu 12 miesięcy nie przekroczy kwoty 50 mln euro. Z tego powodu w ramach dokumentacji przygotowanej przez analityków

IQWiG przedstawiono jedynie oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Idelvion oraz kosztów prowadzenie terapii (IQWiG 2016).

Odnaleziono także pozytywną rekomendację wydaną przez *Haute Autorité de Santé* dotyczącą stosowania leku Idelvion w ramach wskazania rejestracyjnego. W trakcie oceny stosunku efektywności klinicznej do efektów niepożądanych (SMR, z fr. *Service Médical Rendu*) przyznano najwyższy stopień, określając go jako ważnym. Z kolei w ocenie kryteriów innowacyjności (ASMR, z fr. *Amélioration du Service Médical Rendu*), prowadzonej w porównaniu do koncentratów osoczopochodnych oraz rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi Komisja Przejrzystości zdecydowała o przyznaniu stopnia V. Wskazano, że w dwóch niezależnych badaniach skuteczność Idelvionu w długoterminowej profilaktyce, leczeniu na żądanie, ale także profilaktyce okołoperacyjnej jest przynajmniej taka sama jak obecnego leczenia. Należy zaznaczyć, że powyższy efekt terapeutyczny był identyczny jak przy zastosowaniu dostępnych preparatów, ale został osiągnięty przy mniejszej częstotliwości wstrzyknień (HAS 2016).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Większość z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej zaleca jako terapię pierwszego wyboru, stosowaną w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B, nieleczonych dotychczas czynnikami osoczopochodnymi, preparaty zawierające koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, charakteryzujące się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa (Windyga 2016). Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” finansowaniem ze środków publicznych objęte są zarówno osoczopochodne, jak i rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia krwi (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.10.4). W module profilaktyki pierwotnej (pkt. 1.1) w przypadku ciężkiej hemofilii u dzieci od 1 r.ż. do ukończenia 18 r.ż. finansowane są koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia czynnika IX, natomiast (pkt. 1.2) u nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) – rekombinowane czynniki krzepnięcia IX, minimum drugiej generacji lub koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc). Moduł ten zapewnia także koncentraty czynników krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego – czynniki osoczopochodne (ludzkie) – dla populacji zdefiniowanej w pkt. 1.1 oraz czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji lub rekombinowany czynnik krzepnięcia o przedłużonym działaniu (rFIXFc) dla populacji zdefiniowanej w pkt. 1.2. W przypadku wtórnej profilaktyki krwawień (u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilią B, po wystąpieniu wylewów do stawów), w tym zapewnienia koncentratów czynników krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego finansowane są czynniki osoczopochodne (ludzkie), a u nowo zdiagnozowanych, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFIXFc).

Ponieważ wnioskowana interwencja zaliczana jest do rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi, zastępować będzie obecnie refundowane leki należące do tej grupy. [REDACTED]

Podobna argumentacja została uznana za zasadną w przypadku oceny wniosku o objęcie refundacją leku Afstyła, gdzie przyjęto za prawidłowe założenie: *...”Powyższy wybór opiera się na założeniu (uzasadnionym zaleceniami wytycznych klinicznych), że w sytuacji dostępności (wynikającej z refundacji) zarówno produktów osoczopochodnych, jak i rekombinowanych, dla tej samej populacji chorych, pierwotną decyzją podejmowaną w ramach postępowania medycznego jest wybór pomiędzy preparatem osoczopochodnym a rekombinowanym (tj. czy w przypadku danego pacjenta można podjąć zwiększone ryzyko transmisji zakażeń). Dopiero w przypadku podjęcia decyzji o stosowaniu koncentratu rekombinowanego następuje wybór konkretnego produktu leczniczego.”...* (AOTMiT 2019).

W Polsce wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia objętych refundacją znajdują się produkty: BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix. Powyższe technologie są jednak dostępne w ramach dwóch programów lekowych: B.15 oraz B.94. Program lekowy B.15 zakłada finansowanie ze środków publicznych dwóch

rekombinowanych czynników krzepnięcia IX – Rixubis (nonakog gamma) i BeneFIX (nonakog alfa). Obydwa preparaty to technologie III generacji o podobnym okresie półtrwania. Z kolei w ramach programu B.94 refundacją objęty jest produkt leczniczy Alprolix (eftrenonakog alfa) należący do grupy czynników rekombinowanych o przedłużonym okresie półtrwania, którego substancją czynną jest białko fuzyjne z fragmentem Fc immunoglobuliny.

Wobec powyższego jako najbardziej właściwe komparatory dla produktu leczniczego Idelvion należy przyjąć rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia krwi IX objęte finansowaniem w warunkach polskich – **BeneFix (nonakog alfa), Rixubis (nonakog gamma) oraz Alprolix (eftrenonakog alfa)**.

W tabeli poniżej zestawiono czynniki krzepnięcia IX objęte refundacją w warunkach polskich w leczeniu hemofilii B wraz z uzasadnieniem uwzględnienia poszczególnych produktów jako komparatorów dla ocenianej interwencji (Idelvion).

Tabela 26. Podsumowanie czynników krzepnięcia IX refundowanych w Polsce wraz z uwzględnieniem produktów uznanych jako komparatory dla produktu Idelvion.

Produkt leczniczy	INN	Podtyp czynnika	Decyzja
Program lekowy B.15			
IMMUNINE	Ludzki czynnik krzepnięcia IX	Osoczo pochodny	Nieuznany jako komparator
OCTANINE	Ludzki czynnik krzepnięcia IX	Osoczo pochodny	Nieuznany jako komparator
BENEFIX	Nonakog alfa	Rekombinowany	Uznany jako komparator
RIXUBIS	Nonakog gamma	Rekombinowany	Uznany jako komparator
Program lekowy B.94			
ALPROLIX	Eftrenonakog alfa	Rekombinowany (EHL)	Uznany jako komparator

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Podstawowym punktem poddawany ocenie powinno być przeżycie całkowite, które należy uwzględnić w grupie analizowanych efektów leczenia, należy jednak mieć na uwadze, że w przypadku problemu klinicznego polegającego nie na ocenie leczenia zastępczego w porównaniu do jego braku, a porównawczej ocenie dwóch czynników krzepnięcia, próba oceny przeżycia całkowitego może być utrudniona. Biorąc także pod uwagę, że hemofilia B należy do grupy chorób sierocych co przekłada się na ograniczoną dostępność i wielkość prób klinicznych utrudniona może być również ocena drugiego istotnego klinicznie parametru, czyli jakości życia.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*), uwzględniając fakt, że czynniki krzepnięcia są dostępne dla pacjentów, a ocena dotyczy ich innowacyjnych postaci (rekombinowane, modyfikacje wpływające na czas działania) podstawowa ocena powinna objąć przede wszystkim właściwości farmakokinetyczne (odzysk przyrostowy, okres półtrwania, pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika IX w zależności od czasu oraz klirens), a w dalszej kolejności ocenę skuteczności klinicznej (skuteczność hemostazy, ciężkie krwawienia, utrata krwi i konieczność transfuzji, zużycie czynników krzepnięcia), immunogenność (powstawanie przeciwciał neutralizujących – inhibitora czynnika krzepnięcia IX) oraz bezpieczeństwo, w tym reakcje alergiczne i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (EMA 2016).

Ponieważ ocena przeprowadzona w raporcie dotyczy długodziałającego rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX połączonego z rekombinowaną albuminą należy analizie poddać właściwości farmakokinetyczne:

- **odzysk przyrostowy (IR, z ang. *incremental recovery*)**, wyrażany jako przyrost w stężeniu (aktywności) czynnika krzepnięcia w osoczu (IU/dl) w odniesieniu do podanych jednostek czynnika (IU/kg), im zatem wyższa wartość IR, tym niższa dawka wymagana do leczenia zastępczego. W przypadku czynników osoczopochodnych IR wynosi co najmniej 1 (w zakresie 1 do 1,7). IR może stanowić przydatne narzędzie do obliczania dawki terapeutycznej;
- **okres półtrwania ($t_{1/2}$, z ang. *half-time*)** – czas wymagany do zmniejszenia stężenia (aktywności) czynnika w osoczu o połowę;

- **klirens (CL, z ang. *clearance*)** – objętość osocza w łożysku naczyniowym oczyszczonego z czynnika w ciągu godziny, w przeliczeniu na masę ciała;
- pole powierzchni pod krzywą na wykresie stężenia (aktywności) czynnika IX w zależności od czasu (AUC, z ang. *area under the curve*).

Dodatkowe parametry farmakokinetyczne mogą objąć:

- stężenie maksymalne (C_{max});
- objętość dystrybucji w stanie równowagi (dynamicznej) (oznacza wymaganą objętość osocza, w której musiała by ulec rozpuszczeniu całkowita ilość podanego leku, by osiągnąć obserwowane stężenie, w stanie, gdy ilość podawanego leku w danym okresie czasu jest równa ilości leku eliminowanego w tym czasie, w przeliczeniu na masę ciała) (V_{ss} , z ang. *volume of distribution at steady state*) – jeżeli objętość przekracza oczekiwaną objętość osocza oznacza, że lek ulega silnej dystrybucji do tkanek lub wiązaniu z białkami;
- średni czas obecności leku w organizmie (MRT, z ang. *mean residence time*).

Celem leczenia hemofilii B jest zapobieganie krwawieniom, jako istotny klinicznie punkt końcowy należy zatem uznać występowanie i ciężkość krwawień (spontanicznych i pourazowych) wyrażanych w jednostce czasu jako roczna częstość występowania krwawień (ABR, z ang. *annualised bleeding rate*), a także ocenę kontroli hemostazy prowadzonej przez lekarzy. Ważna w ocenie jest także analiza zużycia czynników krzepnięcia.

Należy także przeprowadzić ocenę bezpieczeństwa stosowania albutrepenonakogu alfa – ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ich nasilenia oraz związku ze stosowanym leczeniem, immunogenności, reakcji alergicznych i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Idelvion w leczeniu hemofilii B w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta 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, 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).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 27. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 18 rż. ▪ ciężka postać hemofilii B
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ albutrepenonakog alfa stosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ produkt leczniczy BeneFIX zastosowany niezgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem ▪ produkt leczniczy Alprolix zastosowany niezgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem ▪ produkt leczniczy Rixubis zastosowany niezgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ właściwości farmakokinetyczne, roczna częstość występowania krwawień (ABR), zużycie czynników krzepnięcia, ocena skuteczności leczenia przez lekarza, przeżycie

Parametr	Kryteria włączenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	całkowite, jakość życia, bezpieczeństwo (w tym reakcje uczuleniowe, immunogenność, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe); ▪ 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.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Idelvion w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie podstawowej przy zastosowaniu horyzontu dożywotniego należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania albutrepenonakog alfa w hemofilii B u dzieci oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomiczny.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Idelvion obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Idelvion w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Idelvion jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Idelvion w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na hemofilię B.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Idelvion. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia hemofilii B. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Opis komparatora – BeneFIX (nonakog alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 21 listopada 2019 r. (*ChPL Benefix 2019*).

Tabela 28. Opis komparatora – BeneFIX (nonakog alfa)

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/97/047/004
		EU/1/97/047/005
EU/1/97/047/006		
EU/1/97/047/009		
EU/1/97/047/007		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 sierpnia 1997 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lipiec 2012
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	21 listopad 2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia IX

Kod ATC	B02BD04	
Dostępne preparaty	<p>BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</p> <p>BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</p> <p>BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</p> <p>BeneFIX 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</p> <p>BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</p> <p>BeneFIX 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpocho-dnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpocho-dnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią, zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje zmniejszenie poziomu czynnika IX, prowadzące do rozległych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnie, jak i w wyniku przypadkowych urazów lub zabiegów operacyjnych. Leczenie substytucyjne powoduje zwiększenie osoczowego stężenia czynnika IX i pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia, i przeciwdziała skłonności do krwawień.</p> <p><u>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</u></p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></p> <p>Randomizowane skrzyżowane badanie farmakokinetyczne wykazało, że produkt BeneFIX zrekonstruowany w 0,234% roztworze chlorku sodu posiada podobne właściwości farmakokinetyczne do wcześniej wprowadzonego do obrotu produktu BeneFIX (rekonstruowanego w wodzie sterylnej) u 24 wcześniej leczonych pacjentów (w wieku ≥ 12 lat) w dawce 75 j.m./kg mc. Ponadto, parametry farmakokinetyczne były analizowane u 23 spośród tych samych pacjentów przez sześć miesięcy po powtórnym podaniu produktu BeneFIX i stwierdzono, że nie uległy zmianie w porównaniu z wartościami uzyskanymi podczas analizy początkowej. Podsumowanie danych farmakokinetycznych przedstawiono w tabeli poniżej.</p>	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Szacowanie wartości parametrów farmakokinetycznych dla produktu BeneFIX (75 j.m./kg mc.) na początku badania i w 6. miesiącu badania u wcześniej leczonych pacjentów z hemofilią B</p>	
	Parametr	Początek badania n = 24, średnia \pm SD
		Miesiąc 6. n = 23, średnia \pm SD

C _{max} (j.m./dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
AUC _∞ (j.m. x godz./dl)	940 ± 237	923 ± 205
t _{1/2} (godz.)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
CL (ml/godz./kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Odzysk (j.m./dl na j.m./kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18

Skróty: AUC_∞ = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu – od czasu zero do nieskończoności ; C_{max} = stężenie maksymalne; t_{1/2} = okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu; CL = klirens; SD = odchylenie standardowe

Model farmakokinetyczny populacji został opracowany na podstawie danych zebranych od 73 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 60 lat. Wartości wskaźników oszacowane za pomocą końcowego modelu dwukompartimentowego zostały przedstawione w Tabeli 2. Niemowlęta i dzieci miały większy klirens, większą objętość dystrybucji, krótszy okres półtrwania i niższe wartości odzysku niż młodzież i dorośli. Nie podano jednoznacznych danych fazy końcowej z powodu braku danych powyżej 24 godzin u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia

Wartości średnie ± odchylenie standardowe parametrów farmakokinetycznych na podstawie indywidualnych estymatorów bayesowskich w analizie farmakokinetycznej populacji

Grupa wiekowa (lata)	Niemowlęta <2 lat	Dzieci od 2 lat do <6 lat	Dzieci od 6 lat do <12 lat	Młodzież od 12 lat do <18 lat	Dorośli od 18 do 60 lat
Liczba pacjentów	7	16	1	19	30
Klirens (ml/godz./kg mc.)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V _{ss} (ml/kg mc.)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Okres półtrwania w fazie eliminacji (godz.)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Odzysk (j.m./dl na j.m./kg mc.)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

Wskazanie

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).
BeneFIX może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

Dawkowanie i sposób podawania

Monitorowanie leczenia

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia, w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicach okresu półtrwania i

odzysku. U pacjentów z niedowagą lub nadwagą może być konieczne dostosowanie dawki zależnej od masy ciała. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań parametrów krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu). W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w celu określenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów na wyniki aktywności czynnika IX w osoczu mogą istotnie wpływać zarówno rodzaj odczynnika APTT użytego w teście, jak i przyjęte dla tego testu standardowe wartości referencyjne. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i (lub) odczynników stosowanych w teście.

Dawkowanie

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza.

Leczenie na żądanie

Obliczanie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi, po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała, wynosi u pacjentów ≥ 12 lat średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl)

Wymaganą dawkę ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała [kg]} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times \text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}$$

Przykład: dla wartości odzysku wynoszącej 0,8 j.m./dl wzór wygląda następująco:

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała [kg]} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times \mathbf{1,3 \text{ j.m./kg}}$$

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną.

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika IX w osoczu nie powinna być mniejsza od podanych wartości (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawek w przypadkach krwawień i operacji chirurgicznych.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (w % lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
Rodzaj krwawienia		
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 24 godziny. Przynajmniej jeden dzień, do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 24 godziny przez 3-4 dni

		lub więcej, do czasu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne: w tym ekstrakcje zębów	30-60	Co 24 godziny, nie krócej niż jedną dobę, aż do zagojenia.
Większe	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu uzyskania prawidłowego gojenia rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).

Profilaktyka

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. *previously treated patients*, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres- od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni. W pewnych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia. Średnia dawka (\pm odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosiła 63,7 ($\pm 19,1$) j.m./kg mc, podawana w odstępach 3-7 dni. U młodszych pacjentów może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek. Podczas rutynowej profilaktyki zużycie czynnika IX u 22 pacjentów kwalifikujących się do oceny wynosiło 4607 (± 1849) j.m./kg mc na rok i 378 (± 152) j.m./kg mc na miesiąc. Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu właściwego dostosowania dawek konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, u pacjentów w podeszłym wieku należy indywidualizować dobór stosowanej dawki.

Sposób podawania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w 0,234% roztworze chlorku sodu. BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości

	<p>infuzji powinien decydować komfort pacjenta. W przypadku podejrzenia wystąpienia jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości, która może być związana z podawaniem produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew.</p> <p>Aglutynacja krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach</p> <p>Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.</p> <p>Wlew ciągły</p> <p>Podawanie produktu leczniczego we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.</p> <p>Nadwrażliwość</p> <p>Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX. Opisywany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości należy zalecić pacjentowi natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i kontakt z lekarzem. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, uogólnionej pokrzywce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostрым widzeniu i reakcji anafilaktycznej. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Inhibitory</p> <p>Niezbyt często spotyka się występowanie inhibitorów u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono istotne klinicznie niskie miano inhibitora. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych. W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorami czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji- dużej delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitora, i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznaną delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na produkt. Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	

powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Zakrzepica

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy oraz u pacjentów z rozszanym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych, bądź rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do ryzyka związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie substytucyjne czynnikiem IX może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe.

Zespół nerczycowy

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej. Szczególne populacje pacjentów Nie ma wystarczających danych z badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów (ang. *previously untreated patients*, PUP), otrzymujących BeneFIX. Rejestr stosowania Zdecydowanie zaleca się, aby po każdym podaniu pacjentowi produktu BeneFIX zapisywać jego nazwę i numer serii, co umożliwi powiązanie pacjenta z daną serią produktu leczniczego. Pacjenci mogą przykleić jedną z odrywanych etykiet znajdujących się na fiolce w celu udokumentowania numeru serii w swoim dzienniku lub w celu zgłoszenia działań niepożądanych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy BeneFIX jest objęty refundacją w ramach programu lekowego B.15 (MZ 18/02/2020).

10.1 Opis komparatora – Rixubis (nonakog gamma)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Rixubis z dnia 16.03.2020 r. (*ChPL Rixubis 2020*).

Tabela 29. Opis komparatora – Rixubis (nonakog gamma).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 A-1221 Wiedeń Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/970/001 EU/1/14/970/002 EU/1/14/970/003 EU/1/14/970/004 EU/1/14/970/005
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 2014
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	16 marzec 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX
	Kod ATC	B02BD04
	Dostępne preparaty	RIXUBIS 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań RIXUBIS 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań RIXUBIS 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań RIXUBIS 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

RIXUBIS 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Mechanizm działania

Produkt leczniczy RIXUBIS zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog gamma). Czynnik IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 68000 Da. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K, syntetyzowany w wątrobie. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnętrznym szlaku krzepnięcia oraz przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnętrznym szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII aktywuje czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do powstania skrzepu.

Działanie farmakodynamiczne

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią zaburzeniem krzepnięcia krwi, spowodowanym obniżeniem poziomu czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub wskutek przypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Terapia zastępcza powoduje podwyższenie poziomu czynnika IX w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień.

Działanie farmakokinetyczne

Uprzednio leczeni pacjenci w wieku 12 lat i starsi

W ramach połączonego kluczowego badania I/III fazy przeprowadzono randomizowane, zaślepione, kontrolowane, prowadzone w układzie naprzemiennym badanie kliniczne produktu leczniczego RIXUBIS i komparatora w populacji pacjentów płci męskiej (w wieku ≥ 15 lat), u których nie występowały krwawienia. Pacjenci otrzymywali jeden z produktów leczniczych w postaci pojedynczej infuzji dożylniej. Wartość średnia (\pm SD) i mediana dawki produktu leczniczego RIXUBIS w analizie populacji pacjentów leczonych zgodnie z protokołem (n=25) wyniosły odpowiednio $74,69 \pm 2,37$ i $74,25$ j.m./kg, przy zakresie wartości od $71,27$ do $79,38$ j.m./kg. Parametry farmakokinetyczne obliczono w oparciu o pomiary aktywności czynnika IX w próbkach krwi pobieranych w okresie do 72 godzin po każdej infuzji.

Ocenę farmakokinetyczną powtórzono w otwartym, niekontrolowanym badaniu stosowania produktu leczniczego RIXUBIS u pacjentów płci męskiej, którzy uczestniczyli we wcześniejszym, prowadzonym w układzie naprzemiennym, badaniu farmakokinetyki i przyjmowali produkt leczniczy RIXUBIS w celach profilaktycznych przez okres 26 ± 1 tygodni (średnia \pm SD) z sumaryczną liczbą co najmniej 30 dni ekspozycji na preparat RIXUBIS. Zakres dawek produktu leczniczego RIXUBIS w powtórnym badaniu farmakokinetyki wyniósł od $64,48$ do $79,18$ j.m./kg (n=23).

Parametry farmakokinetyczne zmierzone u kwalifikujących się do oceny pacjentów (analiza w populacji leczonej zgodnie z protokołem) przedstawiono w tabeli poniżej.

Parametr	RIXUBIS	
	Wstępne badanie w układzie naprzemiennym (N=25)	Badanie powtórne (N=23)
AUC _{0-72h} (j.m.·h/dl) ^a	1067,81±238,42	1156,15±259,44
Średnia±SD, Mediana (zakres)	1108,35 (696,07-1571,16)	1170,26 (753,85-1626,81)
Odzysk przyrostowy przy C _{max} (j.m./dl:j.m./kg) ^b	0,87±0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95±0,25 0,93 (0,52-1,38)

Średnia±SD, Mediana (zakres)		
Okres półtrwania (h)	26,70±9,55	25,36±6,86
Średnia±SD, Mediana (zakres)	24,58 (15,83-52,34)	24,59 (16,24-42,20)
C _{max} (j.m./dl)	66,22±15,80	72,75±19,73
Średnia±SD, Mediana (zakres)	68,10 (41,70-100,30)	72,40 (38,50-106,30)
Średni czas przebywania w organizmie (h)	30,82±7,26	29,88±4,16
Średnia±SD, Mediana (zakres)	28,93 (22,25-47,78)	29,04 (21,32-37,52)
V _{ss} ^c (dl/kg)	2,02±0,77	1,79±0,45
Średnia±SD, Mediana (zakres)	1,72 (1,10-3,94)	1,74 (1,12-2,72)
Klirens (dl/(kg·h))	0,0644±0,0133	0,0602±0,0146
Średnia±SD, Mediana (zakres)	0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0576 (0,0413-0,0945)

a Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu w okresie 0–72 godzin po infuzji.

b Wartość obliczona przez podzielenie (C_{max} – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie C_{max} jest maksymalnym wynikiem pomiaru czynnika IX po infuzji.

c Objętość dystrybucji w stanie stacjonarym.

Odzysk przyrostowy 30 minut po infuzji oznaczono dla wszystkich pacjentów w połączonym badaniu fazy I/III w 1. dniu ekspozycji, podczas wizyt w tygodniach 5., 13. i 26., oraz w momencie zakończenia lub przerwania badania, jeśli nie miało ono miejsca podczas wizyty w 26. tygodniu badania. Dane wykazują stałość odzysku przyrostowego w czasie (patrz tabela poniżej).

	1. dzień ekspozycji (N=73)	5. tydzień (N=71)	13. tydzień (N=68)	26. tydzień (N=55)	Zakończenie/ przerwanie badania, (N=23)
Odzysk przyrostowy 30 min po infuzji (j.m./dl: j.m./kg) ^a	0,79±0,20	0,83±0,21	0,85±0,25	0,89±0,12	0,87±0,20
Średnia±SD, Mediana (zakres)	0,78 (0,26-1,35)	0,79 (0,46-1,48)	0,83 (0,14-1,47)	0,88 (0,52-1,29)	0,89 (0,52-1,32)

a Wartość obliczona przez podzielenie (C_{30min} – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie C_{30min} jest wynikiem pomiaru czynnika IX 30 minut po infuzji.

b Jeśli nie miało miejsca podczas wizyty w 26. tygodniu badania.

Dzieci i młodzież (uprzednio leczeni pacjenci w wieku poniżej 12 lat)

Wszystkich 23 pacjentów płci męskiej wzięło udział we wstępnym badaniu farmakokinetyki produktu leczniczego RIXUBIS w warunkach braku krwawienia przeprowadzonego w ramach połączonego kluczowego badania II/III fazy w populacji dzieci i młodzieży. W celu zmniejszenia

obciążenia pojedynczych pacjentów częstymi pobraniami krwi uczestników randomizowano do jednej z dwóch sekwencji pobierania próbek. Wartość średnia (\pm SD) i mediana dawki produktu leczniczego RIXUBIS w analizie pełnej populacji pacjentów (n=23) wyniosły odpowiednio $75,50 \pm 3,016$ i $75,25$ j.m./kg, przy zakresie wartości od 70,0 do 83,6 j.m./kg. Parametry farmakokinetyczne obliczano w oparciu o pomiary aktywności czynnika IX w próbkach krwi pobieranych w okresie do 72 godzin po infuzji.

Parametry farmakokinetyczne zmierzone u wszystkich pacjentów (analiza w pełnej populacji) przedstawiono w tabeli poniżej.

Parametr	< 6 lat (N=11)	6 – < 12 lat (N=12)	Wszyscy (N=23)
AUC _{inf} (j.m.·h/dl) ^a	723,7 \pm 119,00	886,0 \pm 133,66	808,4 \pm 149,14
Średnia \pm SD, Mediana (zakres)	717,2 (488-947)	863,7 (730-1138)	802,9 (488-1138)
Okres półtrwania (h)	27,67 \pm 2,66	23,15 \pm 1,58	25,31 \pm 3,13
Średnia \pm SD, Mediana (zakres)	27,28 (24,0-32,2)	22,65 (21,8-27,4)	24,48 (21,8-32,2)
Średni czas przebywania w organizmie (h)	30,62 \pm 3,27	25,31 \pm 1,83	27,85 \pm 3,73
Średnia \pm SD, Mediana (zakres)	30,08 (26,2-36,2)	24,74 (23,7-30,3)	26,77 (23,7-36,2)
V _{ss} ^b (dl/kg)	3,22 \pm 0,52	2,21 \pm 0,32	2,7 \pm 0,67
Średnia \pm SD, Mediana (zakres)	3,16 (2,65-4,42)	2,185 (1,70-2,70)	2,69 (1,70-4,42)
Klirens (dl/(kg·h))	0,1058 \pm 0,01650	0,0874 \pm 0,01213	0,0962 \pm 0,01689
Średnia \pm SD, Mediana (zakres)	0,1050 (0,081-0,144)	0,0863 (0,069-0,108)	0,0935 (0,069-0,144)

a Pole powierzchni pod krzywą na wykresie zależności stężenia w osoczu od czasu 0 do nieskończoności (ang. *infinity*).

b Objętość dystrybucji w stanie stacjonarym.

Odzysk przyrostowy 30 minut po infuzji oznaczono dla wszystkich pacjentów w połączonym badaniu fazy II/III podczas wstępnej oceny farmakokinetyki (w 1. dniu ekspozycji), podczas wizyt w tygodniach 5., 13. i 26., oraz w momencie zakończenia lub przerwania badania jeśli nie miało ono miejsca podczas wizyty w 26. tygodniu badania. Dane wykazują stałość odzysku przyrostowego w czasie dla wszystkich grup wiekowych w populacji dzieci i młodzieży. Patrz tabele poniżej.

Odzysk przyrostowy produktu leczniczego RIXUBIS 30 minut po infuzji w obu grupach wiekowych populacji dzieci i młodzieży:

Odzysk przyrostowy 30 min po infuzji	PK (1. DE) Wszyscy, (N=22)	5. tydzień Wszyscy, (N=23)	13. tydzień Wszyscy, (N=21)	26. tydzień Wszyscy, (N=21)
(j.m./dl: j.m./kg) ^a	0,67 \pm 0,16	0,68 \pm 0,12	0,71 \pm 0,13	0,72 \pm 0,15
Średnia \pm SD, Mediana (zakres)	0,69 (0,31 – 1,00)	0,66 (0,48 – 0,92)	0,66 (0,51-1,00)	0,734 (0,51-1,01)

a Wartość obliczona przez podzielenie (C30min – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie C30min jest wynikiem pomiaru czynnika IX 30 minut po infuzji.

Odzysk przyrostowy produktu leczniczego RIXUBIS 30 minut po infuzji w grupie dzieci i młodzieży w wieku < 6 lat:

Odzysk przyrostowy 30 min po infuzji	PK (1. DE) Wszyscy, (N=10)	5. tydzień Wszyscy, (N=11)	13. tydzień Wszyscy, (N=10)	26. tydzień Wszyscy, (N=10)
(j.m./dl: j.m./kg) ^a	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Średnia±SD, Mediana (zakres)	0,59 (0,31-0,75)	0,6 (0,49-0,80)	0,66 (0,51-0,84)	0,61 (0,51-0,84)

^a Wartość obliczona przez podzielenie (C30min – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie C30min jest wynikiem pomiaru czynnika IX 30 minut po infuzji.

Odzysk przyrostowy produktu leczniczego RIXUBIS 30 minut po infuzji w grupie dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 12 lat:

Odzysk przyrostowy 30 min po infuzji	PK (1. DE) Wszyscy, (N=12)	5. tydzień Wszyscy, (N=12)	13. tydzień Wszyscy, (N=11)	26. tydzień Wszyscy, (N=11)
(j.m./dl: j.m./kg) ^a	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Średnia±SD, Mediana (zakres)	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54 – 1,00)	0,78 (0,56-1,01)

^a Wartość obliczona przez podzielenie (C30min – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie C30min jest wynikiem pomiaru czynnika IX 30 minut po infuzji.

Wskazanie

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX). Produkt leczniczy RIXUBIS jest wskazany do stosowania u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych.

Monitorowanie leczenia

Zaleca się, aby w trakcie leczenia wykonywać odpowiednie oznaczenia poziomu czynnika IX w celu dobrania wielkości dawki oraz częstości wielokrotnych infuzji. Odpowiedź na leczenie czynnikiem IX może być zróżnicowana u poszczególnych pacjentów, co przejawia się różnymi okresami półtrwania i poziomami odzysku. Dawka określona na podstawie masy ciała może wymagać skorygowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest ściśle monitorowanie terapii zastępczej za pomocą badań układu krzepnięcia (aktywność czynnika IX w osoczu).

Dawkowanie i sposób podawania

W celu zagwarantowania osiągnięcia pożądanej aktywności czynnika IX w osoczu należy starannie monitorować tę aktywność przy użyciu odpowiedniej metody oznaczenia, a w razie potrzeby odpowiednio korygować wielkość dawki i częstość wielokrotnych infuzji. W przypadku stosowania jednostopniowego testu wykrzepiania in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu określenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjenta na wyniki aktywności czynnika IX w osoczu mogą istotnie wpływać zarówno rodzaj odczynnika aPTT użytego w teście, jak i przyjęte dla tego testu standardowe wartości referencyjne. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i/lub odczynników stosowanych w teście.

Dawkowanie

Dawka i czas trwania terapii zastępczej zależy od ciężkości niedoboru czynnika IX, umiejscowienia i nasilenia krwawienia, a także od stanu klinicznego pacjenta, jego wieku oraz parametrów farmakokinetycznych czynnika IX takich, jak odzysk przyrostowy czy okres półtrwania.

<p style="text-align: center;">Przeciwwskazania</p> <p style="text-align: center;">Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Liczbę podanych jednostek czynnika IX wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.) odwołujących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyrażana jest albo wartością procentową (względem prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (odwołujących się do międzynarodowego wzorca dla czynnika IX w osoczu).</p> <p>Jedna jednostka międzynarodowa aktywności czynnika IX jest równoważna zawartości czynnika IX w jednym ml prawidłowego ludzkiego osocza.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p><i>Pacjenci w wieku od 12 do 17 lat:</i></p> <p>Dawkowanie jest takie samo dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.</p> <p><i>Pacjenci w wieku poniżej 12 lat:</i></p> <p><u>Leczenie doraźne</u></p> <p>Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na danych empirycznych, zgodnie z którymi 1 jednostka międzynarodowa czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o 0,7 j.m./dl (zakres wartości od 0,31 do 1,0 j.m./dl) lub o 0,7% aktywności prawidłowej u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.</p> <p>Wymaganą dawkę ustala się przy użyciu następującego wzoru:</p>
	<p style="background-color: #e0f0ff; padding: 5px;">Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika IX (%) lub (j.m./dl) x odwrotność obserwowanego odzysku (dl/kg)</p> <p><u>Profilaktyka</u></p> <p>Zalecany zakres dawek w przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat wynosi od 40 do 80 j.m./kg w odstępach co 3–4 dni. W niektórych przypadkach, zależnie od farmakokinetyki czynnika oraz wieku, fenotypu krwawienia i aktywności fizycznej danego pacjenta, konieczne może być stosowanie krótszych odstępów między dawkami lub wyższych dawek.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Podanie dożylnie.</p> <p>Samodzielne podawanie produktu leczniczego lub podawanie produktu leczniczego przez opiekuna wymaga odpowiedniego szkolenia.</p> <p>Produkt leczniczy RIXUBIS należy podawać z szybkością zapewniającą komfort pacjenta, maksymalnie do 10 ml/min.</p> <p>Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i charakteryzuje się wartością pH z zakresu od 6,8 do 7,2. Osmolalność roztworu wynosi ponad 240 mosmol/kg.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Stwierdzona alergia na białko chomika.</p> <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu..</p> <p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Podczas stosowania produktu leczniczego RIXUBIS obserwowano reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika. Należy zalecić pacjentom lub ich opiekunom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku</p>

wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości jest najwyższe w początkowym okresie stosowania koncentratów czynnika IX u pacjentów uprzednio nieleczonych, w szczególności u pacjentów z mutacjami genetycznymi wysokiego ryzyka. W literaturze pojawiły się doniesienia wykazujące istnienie związku pomiędzy obecnością inhibitora czynnika IX a reakcjami alergicznymi, w szczególności u pacjentów z mutacją genetyczną wysokiego ryzyka. Wobec powyższego, wszystkich pacjentów z reakcjami alergicznymi należy poddać badaniu na obecność inhibitora.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Po powtórny leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA) pacjentów należy monitorować pod kątem wytwarzania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które należy oznaczyć ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) przy użyciu odpowiednich testów biologicznych.

W literaturze pojawiły się doniesienia wykazujące istnienie korelacji pomiędzy obecnością inhibitora czynnika IX a reakcjami alergicznymi, w szczególności u pacjentów z mutacją genetyczną wysokiego ryzyka. Wobec powyższego, wszystkich pacjentów z reakcjami alergicznymi należy poddać badaniu na obecność inhibitora. Należy mieć na uwadze, że u pacjentów z inhibitorami czynnika IX może istnieć zwiększone ryzyko anafilaksji przy kolejnej prowokacji czynnikiem IX.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, w warunkach umożliwiających odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Zespół nerczycowy

Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbach indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i obecnością inhibitorów czynnika IX.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowych, podczas stosowania tego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, noworodków oraz pacjentów z grup ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego należy prowadzić nadzór kliniczny w kierunku wystąpienia wczesnych oznak wykrzepiania i koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z powyższych sytuacji należy zbadać, czy korzyści z zastosowania produktu leczniczego RIXUBIS przewyższają ryzyko związane z powyższymi komplikacjami.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego terapia zastępcza czynnikiem IX może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe.

Powikłania związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”. W zależności od masy ciała i dawkowania produktu RIXUBIS pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli pacjent kontroluje zawartość sodu w diecie.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych produktu leczniczego RIXUBIS nie uczestniczyli pacjenci w wieku 65 lub więcej lat. Nie wiadomo, czy pacjenci w podeszłym wieku reagują na lek inaczej niż pacjenci młodszy. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów, u pacjentów w podeszłym wieku należy indywidualizować dobór stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież

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

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Rixubis jest objęty finansowaniem w Polsce w ramach programu lekowego B.15 (MZ 18/02/2020).

10.1 Opis komparatora – Alprolix (eftrenonakog alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 13.02.2020 r. (*ChPL Alprolix 2020*).

Tabela 30. Opis komparatora – Alprolix (eftrenonakog alfa).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1098/001 EU/1/16/1098/002 EU/1/16/1098/003 EU/1/16/1098/004 EU/1/16/1098/005
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 maja 2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	13 luty 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX
	Kod ATC	B02BD04
	Dostępne preparaty	ALPROLIX 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań ALPROLIX 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań ALPROLIX 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ALPROLIX 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ALPROLIX 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Mechanizm działania

Czynnik IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 68 000 daltonów. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnątrzpochoicznym układzie krzepnięcia oraz przez kompleks czynnika VII/czynnika tkankowego w zewnątrzpochoicznym układzie. Aktywowany czynnik IX, w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII, powoduje aktywację czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu.

Hemofilia B jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi spowodowanym zmniejszonym poziomem czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika IX w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień.

Produkt ALPROLIX (eftrenonakog alfa) jest długo działającym, całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym, składającym się z ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Produkt jest wytwarzany w technologii rekombinacji DNA.

Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne produktu ALPROLIX przeprowadzono u leczonych wcześniej pacjentów z ciężką hemofilią B. Dane przedstawione w tym punkcie uzyskano w jedностopniowym teście krzepnięcia za pomocą odczynnika APTT na bazie krzemionki, kalibrowanego w oparciu o standard czynnika IX w osoczu.

Właściwości farmakokinetyczne oceniano u 22 pacjentów (≥ 19 lat) otrzymujących produkt ALPROLIX (rFIXFc). Po okresie wymywania trwającym co najmniej 120 godzin (5 dni) pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę 50 IU/kg produktu ALPROLIX. Próbkę do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki i następnie w 11 punktach czasowych do 240 godzin (10 dni) po podaniu dawki. Parametry farmakokinetyczne analizy niekompartmentowej uzyskane po dawce 50 IU/kg produktu ALPROLIX są przedstawione w tabeli poniżej.

Parametry farmakokinetyczne ¹	Alprolix (95% CI), N = 22
Odzysk przyrostowy (IU/dl na IU/kg)	0,92 (0,77-1,10)
AUC/dawkę (IU*h/dl na IU/kg)	31,58 (28,46-35,05)
C _{max} (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)
CL (ml/h/kg)	3,17 (2,85-3,51)
t _½ (h)	77,60 (70,05-85,95)

$t_{1/2\alpha}$ (h) ²	5,03 (3,20-7,89)
$t_{1/2\beta}$ (h) ²	82,12 (71,39-94,46)
V _{ss} (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Czas do 1% (dni) ²	11,22 (10,20-12,35)

1 Parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI)

2 Parametry farmakokinetyczne uzyskane z analizy kompartmentowej

Skróty: CI = przedział ufności; C_{max} = maksymalna aktywność; AUC = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika IX od czasu; $t_{1/2\alpha}$ = okres półtrwania w fazie dystrybucji; $t_{1/2\beta}$ = okres półtrwania w fazie eliminacji; $t_{1/2}$ = końcowy okres półtrwania; CL = klirens; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; MRT = średni czas pozostawania w organizmie.

Na okres półtrwania produktu ALPROLIX w fazie eliminacji (82 godziny) wpływa region Fc, który, jak wykazano w modelach zwierzęcych, jest przekazywany przez szlaki krążenia receptora Fc noworodka.

Opracowano model farmakokinetyczny populacji w oparciu o dane aktywności czynnika IX uzyskane od 161 pacjentów w różnym wieku (2-76 lat) o masie ciała od 12,5 kg do 186,7 kg w trzech badaniach klinicznych (12 pacjentów w badaniu fazy 1/2a, 123 pacjentów w badaniu I i 26 pacjentów w badaniu II). Szacowany klirens produktu ALPROLIX u typowego dorosłego ważącego 70 kg wynosi 2,30 dl/h, a objętość dystrybucji produktu ALPROLIX w stanie równowagi wynosi odpowiednio 194,8 dl. Obserwowany profil czasu średniej (odchylenie standardowe) aktywności po podaniu pojedynczej dawki produktu ALPROLIX u pacjentów z ciężką hemofilią B przedstawiono poniżej.

W tabeli poniżej przedstawiono obserwowaną średnią (odchylenie standardowe) aktywność czynnika IX [IU/dl] po podaniu pojedynczej dawki produktu Alprolix pacjentom w wieku ≥ 12 lat.

Dawka (IU/kg)	10 min	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	96 h	144 h	168 h	192 h	240 h	288 h
50	52,9 (30,6)	34,5 (7,3)	28,7 (6,7)	25,1 (5,1)	15,1 (3,9)	9,7 (3,0)	5,0 (1,6)	3,4 (1,1)	3,2 (1,9)	2,6 (1,0)	2,1 (0,9)	ND
100	112 (24)	ND	77,1 (12,8)	ND	36,7 (8,0)	21,8 (4,8)	10,1 (2,6)	ND	4,81 (1,67)	ND	2,86 (0,98)	2,30 (0,94)

ND niedostępne.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne produktu ALPROLIX określono dla młodzieży w badaniu I (próbki do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki, a następnie w kilku punktach czasowych do 336 godzin (14 dni) po podaniu dawki), a dla dzieci w badaniu II (próbki do badań farmakokinetycznych pobierano przed podaniem dawki, a następnie w 7 punktach czasowych do 168 godzin (7 dni) po podaniu dawki). W tabeli 5 przedstawiono parametry farmakokinetyczne obliczone na podstawie danych pediatrycznych, uzyskanych od 35 pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Parametry farmakokinetyczne ¹	<6 lat (2, 4), N = 11	6 do <12 lat (6, 10), N = 13	12 do <18 lat (12, 17), N = 11
IR (IU/dl na IU/kg)	0,5989 (0,5152; 0,6752)	0,7170 (0,6115; 0,8407)	0,8470 (0,6767; 1,0600)
AUC/dawka (IU*h/dl na IU/kg)	22,71 (20,32; 25,38)	28,53 (24,47; 33,27)	29,50 (25,13; 34,63)
t _{1/2} (h)	66,49 (55,86; 79,14)	70,34 (60,95; 81,17)	82,22 (72,30; 93,50)
MRT (h)	83,65 (71,76; 97,51)	82,46 (72,65; 93,60)	93,46 (81,77; 106,81)
CL (ml/h/kg)	4,365 (3,901; 4,885)	3,505 (3,006; 4,087)	3,390 (2,888; 3,979)
V _{ss} (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

1 Parametry farmakokinetyczne pochodzące z analizy niekompartmentowej są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI)
Skróty: CI = przedział ufności; IR = odzysk przyrostowy; AUC = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika IX od czasu; t_{1/2} = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie; CL = klirens; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym

Wskazanie
Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX). Produkt ALPROLIX można stosować we wszystkich grupach wiekowych.

Pacjenci wcześniej nieleczeni
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ALPROLIX u pacjentów wcześniej nieleczonych. Dane nie są dostępne.

Monitorowanie leczenia
W czasie leczenia należy właściwie oznaczać aktywność czynnika IX w celu określenia dawki do podania pacjentowi oraz częstości powtarzania wstrzykiwań. Odpowiedź poszczególnych pacjentów na leczenie czynnikiem IX może być zróżnicowana, z różnymi okresami półtrwania i różnymi poziomami odzysku. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności czynnika IX w osoczu).

Dawkowanie i sposób podawania
W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika APTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń aktywności czynnika IX w osoczu. Jest to ważne zwłaszcza w przypadku zmiany laboratorium, w którym wykonuje się test i(lub) odczynnika stosowanego w teście.
Dokonywanie pomiarów za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia z wykorzystaniem odczynnika kaolinowego APTT będzie prawdopodobnie prowadziło do zaniżenia wyniku poziomu aktywności.

Dawkowanie
Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika IX, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

Liczbę podanych jednostek rekombinowanego czynnika IX Fc wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności rekombinowanego czynnika IX Fc odpowiada ilości czynnika IX zawartego w jednym ml normalnego ludzkiego osocza.

Leczenie na żądanie

Obliczenie wymaganej dawki rekombinowanego czynnika IX Fc opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (IU) czynnika IX na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika IX w osoczu o 1% normalnej aktywności (IU/dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru:

$$\text{Wymagana liczba jednostek} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika IX (\%)} \text{ lub (j.m./dl)} \times \text{odwrotność obserwowanego odzysku (dl/kg)}$$

Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. Jeśli w celu opanowania krwawienia wymagane jest powtórzenie dawki, należy wziąć pod uwagę wydłużony okres półtrwania produktu ALPROLIX. Nie oczekuje się opóźnienia czasu do osiągnięcia aktywności szczytowej.

W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej rodzajów krwawienia, aktywność czynnika IX nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl) w danym okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie produktu można oprzeć na wytycznych podanych w tabeli poniżej.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (%) (IU/dl)	Częstość dawkowania (godziny) / Czas trwania leczenia (dni)
Krwawienie		
Wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśnia lub jamy ustnej	20-40	Powtarzać wstrzyknięcie co 48 godzin do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub zagojenia.
Nasilone krwawienie do stawów; krwawienie do mięśnia lub krwiak	30-60	Powtarzać wstrzyknięcie co 24 do 48 godzin do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	30-60	W razie potrzeby powtórzyć wstrzyknięcie po 24 godzinach do czasu zagojenia ¹
Poważne zabiegi chirurgiczne	80-100 (przed- i pooperacyjnie)	Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin zgodnie z potrzebą do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania aktywności czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (IU/dl).

¹ U niektórych pacjentów i w niektórych okolicznościach można przedłużyć odstęp między dawkami do 48 godzin.

Przeciwwskazania*Profilaktyka*

W przypadku profilaktyki długotrwałej przeciwko krwawieniu, zalecane schematy początkowe obejmują:

- 50 IU/kg mc. co tydzień, dostosowanie dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi, lub
- 100 IU/kg mc. co 10 dni, dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Niektórym pacjentom, u których choroba jest dobrze opanowana na podstawie schematu podawania produktu co 10 dni, można podawać produkt w odstępach co 14 dni lub dłuższych.

Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenia dotyczące stosowania u pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 IU/kg co 7 dni. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych.

Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

W przypadku samodzielnego podawania lub podawania przez opiekuna potrzebne jest odpowiednie szkolenie.

Produkt ALPROLIX należy wstrzykiwać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna zapewniać pacjentowi komfort i nie powinna przekraczać 10 ml/min.

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

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu ALPROLIX zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym.

Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.

W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Po wielokrotnym leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX należy obserwować pacjentów pod kątem rozwoju przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) przy użyciu odpowiednich testów biologicznych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W literaturze istnieją doniesienia wskazujące na związek między występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Dlatego pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy poddać ocenie pod kątem obecności inhibitora. Należy zauważyć, że u pacjentów z inhibitorami czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych na produkty zawierające czynnik IX, początkowe podawanie czynnika IX powinno, według decyzji lekarza prowadzącego, odbywać się pod nadzorem medycznym umożliwiającym odpowiednie leczenie w razie wystąpienia reakcji alergicznych.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

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

Zapis numeru serii

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ALPROLIX zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować powiązanie między pacjentem a daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

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

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Leczenie należy przeprowadzać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Alprolix jest objęty finansowaniem w Polsce w ramach programu lekowego B.94 (MZ 18/02/2020).

10.2 Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii B u dzieci

Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii B u dzieci (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
B. 15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D 66, D 67)”							
<i>Nonacog alfa</i>	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	2669,76	2803,25	2803,25	bezpłatny	0
<i>Nonacog alfa</i>	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	5339,52	5606,50	5606,50	bezpłatny	0
<i>Nonacog alfa</i>	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	667,44	700,81	700,81	bezpłatny	0
<i>Nonacog alfa</i>	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	1334,88	1401,62	1401,62	bezpłatny	0
<i>Nonacogum gamma (rDNA)</i>	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	2678,40	2812,32	2812,32	bezpłatny	0
<i>Nonacogum gamma (rDNA)</i>	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m./5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	5356,80	5624,64	5624,64	bezpłatny	0
<i>Nonacogum gamma (rDNA)</i>	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	669,60	703,08	703,08	bezpłatny	0
<i>Nonacogum gamma (rDNA)</i>	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m./5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	8035,20	8436,96	8436,96	bezpłatny	0
<i>Nonacogum gamma (rDNA)</i>	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	1339,20	1406,16	1406,16	bezpłatny	0
B.94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D 66, D 67)”							

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Eftrenonacogum alpha</i>	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	4644,00	4876,20	2812,32	B.94.	bezpłatny
<i>Eftrenonacogum alpha</i>	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	9288,00	9752,40	5624,64	B.94.	bezpłatny
<i>Eftrenonacogum alpha</i>	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	1161,00	1219,05	703,08	B.94.	bezpłatny
<i>Eftrenonacogum alpha</i>	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	13932,00	14628,60	8436,96	B.94.	bezpłatny
<i>Eftrenonacogum alpha</i>	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	2322,00	2438,10	1406,16	B.94.	bezpłatny

10.3 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 32. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 18/02/2020).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
B.15 ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67)		
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników</p>	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII: dzieci do ukończenia 2 roku życia – 100-480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie), dzieci powyżej 2 roku życia – 200- 480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>2) czynnik IX osoczopochodny: 100-400 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>3) czynnik IX rekombinowany: 120-480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII: dzieci do ukończenia 2 roku życia – 200- 480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie), dzieci powyżej 2 roku życia – 300-480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>2) czynnik IX: 200-400 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p>	<p>1. W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:</p> <p>1) badania przesiewowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas krwawienia (metodą Copley’a), ▪ czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), ▪ czas protrombinowy (PT), ▪ czas trombinowy (TT); ▪ wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym; ▪ ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII; ▪ antygen czynnika von Willebranda (vWFag); ▪ ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen); ▪ wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR); ▪ morfologia krwi. <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczo pochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII; ▪ dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji. <p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczo pochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.</p> <p>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji</p>	<p>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8 godzin; ▪ od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 12 godzin; ▪ szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.; ▪ dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c. <p>Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego: 30 do 60 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<p>u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RTG stawów- nie częściej niż raz w roku; ▪ USG stawów- nie rzadziej niż raz w roku; ▪ NMR- w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów. <p>2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku; ▪ aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku; ▪ obecność przeciwciał anti-HBs; ▪ obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV; ▪ przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV; ▪ przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV; ▪ USG naczyń w okolicy dojścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku; ▪ badanie ogólne moczu.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

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

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

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

4. Kryteria wyłączenia

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

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

- stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;

2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:

- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);
- ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).

2.4. Oznaczanie inhibitora:

- do 150 przetoczeń- co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;
- powyżej 150 przetoczeń- co 6 do 12 miesięcy;
- w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;
- w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.

W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.

W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- ukończenie 18 roku życia.

6. Określenie czasu leczenia w programie

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

3. Monitorowanie programu

Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.

Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

B.94 ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10 D 66, D 67)

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień

1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.

Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub

1. Pierwotna profilaktyka krwawień:

1) czynnik VIII:

- dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,
- dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem.

2) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (rFVIIIc):

- wszystkie grupy wiekowe dzieci – 25-65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni.

3) czynnik IX osoczopochodny:

1. W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:

1) badania przesiewowe:

- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),
- czas protrombinowy (PT),
- czas trombinowy (TT);

2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;

3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;

4) antygen czynnika von Willebranda (vWFag);

5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień –koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (rFVIIIc) lub koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXc).</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; ▪ dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowany czynnik krzepnięcia o przedłużonym działaniu (rFVIIIc, rFIXc). <p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; ▪ dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFVIIIc, rFIXc). 	<p>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>4) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXc):</p> <ul style="list-style-type: none"> 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c. co tydzień lub ▪ 100 jednostek międzynarodowych/kg m.c. co 10 dni. <p>Dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami i wielkość dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi pacjenta.</p> <p>Niektórym pacjentom, u których choroba jest dobrze opanowana na podstawie schematu podawania produktu co 10 dni, można podawać produkt w odstępach co 14 dni lub dłuższych.</p> <p>Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu, ▪ dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu. <p>2) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (rFVIIIc):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wszystkie grupy wiekowe dzieci – 25-65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni. <p>3) czynnik IX:</p> <p>25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 razy w tygodniu.</p>	<p>6) wykonanie badań wirusologicznych: HBsAg i antyHCV, a w przypadku dodatniego wyniku – odpowiednio HBV PCR i/lub HCV PCR;</p> <p>7) morfologia krwi.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RTG stawów- nie częściej niż raz w roku; ▪ USG stawów- nie rzadziej niż raz w roku; ▪ NMR- w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów. <p>2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku; ▪ aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku; ▪ obecność przeciwciał anty-HBs;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2.2. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.</p> <ul style="list-style-type: none"> dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczo pochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc, rFIX-Fc). <p>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B; pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r. 	<p>4) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIX-Fc):</p> <ul style="list-style-type: none"> 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c. co tydzień lub 100 jednostek międzynarodowych/kg m.c. co 10 dni. <p>Dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami i wielkość dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi pacjenta.</p> <p>Niektórym pacjentom, u których choroba jest dobrze opanowana na podstawie schematu podawania produktu co 10 dni, można podawać produkt w odstępach co 14 dni lub dłuższych.</p> <p>Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p> <p>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX lub rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIII-Fc) lub czynnika IX o przedłużonym działaniu (rFIX-Fc) do zabiegu, według schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8-12 godzin; od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 12-24 godziny; szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.; dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c. <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej</p>	<ul style="list-style-type: none"> obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatknych przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV; przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatknych RNA HCV; przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatknych RNA HIV; USG naczyń w okolicy dojścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku; badanie ogólne moczu. <p>2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny). <p>2.4. Oznaczanie inhibitora:</p> <ul style="list-style-type: none"> do 150 przetoczeń- co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach; powyżej 150 przetoczeń- co 6 do 12 miesięcy; w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta- uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy; ▪ ukończenie 18 roku życia. <p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce. <p>W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.</p> <p>W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. ▪ Uzupelnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. ▪ Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

10.4 Wnioskowany program lekowy

Tabela 33. Wnioskowany program lekowy.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

10.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Badania przesiewowe hemostazy w wybranych skazach krwotocznych (<i>Windyga 2016</i>).....	15
Tabela 2. Klasyfikacja inhibitorów FIX (<i>Windyga 2008a</i>).....	17
Tabela 3. Klasyfikacja hemofilii B (<i>Windyga 2016</i>).	18
Tabela 4. Manifestacja kliniczna poszczególnych postaci hemofilii B (<i>Kizilocak 2019</i>).	19
Tabela 5. Liczba chorych na hemofilię B w przedziale czasowym od października 2013 roku do lipca 2014 - kanadyjski rejestr chorych na hemofilię (<i>CHS 2015</i>).	20
Tabela 6. Porównanie populacji chorych na hemofilię z Austrii, Włoch oraz Hiszpanii (<i>Rejto 2018</i>).	21
Tabela 7. Liczba chorych na hemofilię B w Polsce wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (<i>MZ 2018</i>).	21
Tabela 8. Łączna liczba chorych, którzy w 2017 r. przynajmniej raz pobrali koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018".....	21
Tabela 9. Liczba chorych na hemofilię B przyjmujących koncentraty czynnika IX krzepnięcia krwi w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” (<i>AOTMiT 27/2014</i>).....	22
Tabela 10. Liczba pacjentów z hemofilią B (z kodem rozpoznania głównego ICD-10 D67) wg danych NFZ (stan na 12 lipca 2012 r.; <i>AOTMiT 27/2014</i>).	22
Tabela 11. Liczba pacjentów z hemofilią B leczonych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” wg danych NFZ (stan na 17 października 2014 r.; <i>AOTMiT 27/2014</i>).	23
Tabela 12. Ogólnopolski rejestr chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwiotwórcze.	24
Tabela 13. Rozkład chorych na hemofilię B w Polsce ze względu na stopień ciężkości tego schorzenia.	25
Tabela 14. Struktura kosztów związanych z chorobowością na hemofilię (<i>CHESS 2017, Raport 2013</i>).....	27
Tabela 15. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2013-2018 (<i>NFZ 2019</i>).	27
Tabela 16. Koszty leczenia czynnikami krzepnięcia IX w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B" w okresie od stycznia 2017 do grudnia 2018 (<i>NFZ 2019</i>).....	28
Tabela 17. Definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii (<i>Windyga 2016</i>).	31
Tabela 18. Sugerowana docelowa aktywność FIX w osoczu pacjentów z hemofilią B oraz czas stosowania koncentratów FIX w wybranych sytuacjach klinicznych (<i>Windyga 2016</i>).	33
Tabela 19. Czynniki krzepnięcia IX (<i>Sankar 2019</i>).....	35
Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia i profilaktyki hemofilii B.	47
Tabela 21. Kryteria włączenia do programów lekowych B.15 i B.94 w Polsce (<i>MZ 18/02/2020</i>).....	50
Tabela 22. Liczba pacjentów leczonych z wykorzystaniem rekombinowanych czynników krzepnięcia IX.....	55

Tabela 23. Liczba pacjentów leczonych z wykorzystaniem osoczipochodnych czynników krzepnięcia IX.....	56
Tabela 24. Opis ocenianej interwencji – Idelvion (albutrepenonakog alfa)	58
Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Idelvion.....	65
Tabela 26. Podsumowanie czynników krzepnięcia IX refundowanych w Polsce wraz z uwzględnieniem produktów uznanych jako komparatory dla produktu Idelvion.	69
Tabela 27. Kryteria PICOS.....	72
Tabela 28. Opis komparatora – BeneFIX (nonakog alfa)	76
Tabela 29. Opis komparatora – Rixubis (nonakog gamma).....	83
Tabela 30. Opis komparatora – Alprolix (eftenonakog alfa).	91
Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii B u dzieci (MZ 18/02/2020).....	98
Tabela 32. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 18/02/2020).....	100
Tabela 33. Wnioskowany program lekowy.	107

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat dziedziczenia hemofilii B (<i>Windyga 2016</i>).....	14
--	----

Piśmiennictwo

- AHCDO 2006** Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. Released June 2006.
- AHCDO 2016** Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation in collaboration with the National Blood Authority. Guidelines for the management of Haemophilia in Australia.
- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 27/2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku BeneFIX (nacinog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
- AOTMiT 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Afstyła (lonocotocog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” OT.4331.51.2019.
- APD Alprolix 2016** Analiza Problemu Decyzyjnego. Alprolix. Centrum HTA 2016
- AWA Alprolix 2017** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Alprolix (eftrenonakog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.26.2017. Warszawa, październik 2017 r.
- BCSH 2011** Chalmers E, Williams M, Brennan J, Liesner R, Collins P, Richards M; Paediatric Working Party of United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol. 2011;154(2):208-15.
- Carroll 2019** Carroll L, Benson G, Lambert J, et al. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. Patient Preference and Adherence 2019;13 941–957
- Cavazza 2016** Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, De Santis M, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G, Gulácsi L, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Chevreul K, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe. Eur J Health Econ. 2016;17 Suppl 1:53-65.
- CHESS 2017** O'Hara J, Hughes D, Camp Ch et al. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESS study. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017, 12:106
Dostęp on-line pod adresem : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28569181>
- ChPL Alprolix 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix EMEA/H/C/004142 - II/0021 dnia 13.02.2020.
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- ChPL Benefix 2019** Charakterystyka produktu leczniczego BeneFIX EMEA/H/C/000139 - IA/0154 z dnia 21 listopada 2019
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- ChPL Idelvion 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Idelvion EMEA/H/C/003955 - IG/1160/G z dnia 30.10.2019 r.

- Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- ChPL Rixubis 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Rixubis EMEA/H/C/003771 - IA/0033 z dnia 16.03.2020 r.
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- CHS 2015** Canadian Hemophilia Society (CHS). A National Assessment of Hemophilia/Inherited Bleeding Disorder Comprehensive Care Program Services And Resources. 2015.
- EAHAD 2008** Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-74.
- 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.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 28 January 2016.
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments IDELVION, albutrépénonacog alfa. Avis de la CT du 05 octobre 2016.
- 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.
- HUGS 2004** Globe DR, Curtis RG, Koerper MA at al. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). *Haemophilia* 2004, 10, (Suppl. 1), 63-70.
- ICD-10 2016** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G60-G64>
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2018) Dostęp on-line pod adresem: https://icd.who.int/ct11_2018/icd11_mms/en/release#/
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- IQWiG 2016** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albutrepenonacog alfa – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/G16-03_Albutrepenonacog-alfa_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- Kadhim 2019** Kadhim KAR, Al.-Lami FH, Baldawi KH. Epidemiological Profile of Hemophilia in Baghdad-Iraq. *The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing* 2019, Volume 56: 1–8
- Kenet 2019** Kenet G, Chambost H, Male C, et al. 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. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1705116>
Data ostatniego dostępu: 31.03.2020 r.

- Kizilocak 2019** Kizilocak H, Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 17, Issue 6 June 2019.
- Lorenzato 2019** Lorenzato CS, Santos RB, Fagundes GSS, Ozelo MC. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO study) in Brazil: Assessment of the psychosocial effects of haemophilia in patients and caregivers. Haemophilia. 2019;25:640–650.
- Lyseng-Williamson KA 2017** Lyseng-Williamson KA. Coagulation Factor IX (recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion): A review of 1st Use in Haemophilia B. Drugs 2017 Jan; 77(1):97–106.
- Marszał-Szymczyk 2012** Marszał Szymczyk A. Biuletyn Informacyjny Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię. Wpływ choroby przewlekłej na naszą psychikę. 2012 Nr 44 [6]
- MASAC 2020** National Hemophilia Foundation for all bleeding disorders. MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (revised February 2020).
- Medscape 2019** Medscape. Dostęp on-line pod adresem: <https://search.medscape.com/search/?q=hemophilia>
Data ostatniego dostępu: 29.03.2020 r.
- Morfini 2016** Morfini M, Zanon E. Emerging drugs for the treatment of hemophilia A and B. Expert Opin Emerg Drugs. 2016;21(3):301-13.
- 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.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- MZ 2017** Ministerstwo Zdrowia. Program zdrowotny: Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2012-2018.
- MZ 2018** Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Minister Zdrowia. Okres realizacji: 2019-2023.
- NCK 2014** Narodowe Centrum Krwi. Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf>
- NFZ 2019** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 30.03.2020 r.
- NFZ 59/2011** Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-592011dgl,4622.html>.
Data ostatniego dostępu: 30.03.2020 r.
- NHG 2020** Nordic Hemophilia Guidelines. January 2020. Dostęp on-line pod adresem: www.nord-hemophilia.org

Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.

- NPLH 2005** Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011. Warszawa, czerwiec 2005 r.
- NPLH 2013** Narodowy Program Leczenia Hemofilii. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej1>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- NPLH 2014** Narodowy Program Leczenia Hemofilii. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej1>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- NPLH 2017** Narodowy Program Leczenia Hemofilii. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej1>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- NPLH 2020** Program Polityki Zdrowotnej. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Okres realizacji Lata 2019-2023. Aktualizacja programu z dnia 24.01.2020. Dostęp online: <https://www.gov.pl/attachment/de476d5f-cddf-4371-8e22-7ff7b8648b29>, data dostępu: 08.05.2020.
- NZHF 2005** New Zealand Haemophilia Foundation. National guidelines. Management of Haemophilia. Treatment Protocols. Dostępne online pod adresem: <http://www.haemophilia.org.nz/assets/Docs/NZ-Haemophilia-TreatmentGUIDELINE-March-2005.pdf>
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- NZHF 2014** Dostęp on-line pod adresem: <http://www.haemophilia.org.nz/assets/Docs/Haemophilia-Service-Specifications-NZ-2014.pdf>
- Orphanet 2009** Orphanet. Hemophilia B. Dostępne online pod adresem: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=98879
- Orphanet 2019** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. Dostępne online pod adresem: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.03.2020 r.
- Raport 2013** Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. Leczenia hemofilii I pokrewnych skaz krwotocznych- DOROŚLI. Dostęp pod adresem: <http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordinuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- Rejto 2018** Rejto J, Reitter-Pfoertner S, Kepa S, et al. Epidemiology and Treatment of Patients with Haemophilia in Austria—Update from the Austrian Haemophilia Registry. *Hämostaseologie* 2019;39:284–293.
- Roy 2019** Roy S, De A. Effect of Prophylactic Management of Hemophilia on Bleeding Episodes. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2019 , 35 (3), 496-501

- Sankar 2019** Sankar AD, Weyand AC, Pipe SW. The evolution of recombinant factor replacement for hemophilia. *Transfusion and Apheresis Science*. Volume 58, Issue 5, October 2019, Pages 596-600.
- Tatara 2014** Tatara T. Skuteczność kliniczna, farmakokinetyka oraz profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX u pacjentów z hemofilią B – przegląd systematyczny. *Borgis-Nowa Medycyna* 2014; 1:20-27.
- Trindade 2019** Trindade GC, Viggiano LGL, Brant EB, et al. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019, 41 (4), 335-341
- UKHCDO 2008** Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008;14(4):671-84.
- UKHCDO 2013** Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2013;160(2):153-70.
- UKHCDO 2017** Hanley J, McKernan A, Creagh MD et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017, 1-10.
Dostęp on-line: <http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2017/03/Guidelines-for-the-management-of-acute-joint-bleeds-and-chronic-synovitis-in-haemophilia.pdf>
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- UR 2/2018/III** Uchwała Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
- UR 3/2019/III** Uchwała Rady NFZ z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
- UR 6/2020/III** Uchwała Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
- Usuba 2019** Usuba K, Price VE, Blanchhette V, et al. Impact of prophylaxis on health-related quality of life of boys with hemophilia: An analysis of pooled data from 9 countries. *Res Pract Thromb Haemost* 2019, 3 (3), 397-404
- WFH 2008** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2008. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.wfh.org/en/home>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- WFH 2009** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2009. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.wfh.org/en/home>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- WFH 2010** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2010. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.wfh.org/en/home>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.

- WFH 2011** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2011. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.wfh.org/en/home>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- WFH 2012** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2012. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.wfh.org/en/home>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- WFH 2013** Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A and Treatment Guidelines Working Group The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19(1): e1-e47.
- WFH 2013a** World Federation Of Hemophilia. Updates to the Guidelines for the Management of Hemophilia. Dostępne online pod adresem: <http://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- WFH 2014** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2014. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.wfh.org/en/home>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- WFH 2015** World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2015. Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- WFH 2016** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2016. Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- WFH 2017** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2017. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.wfh.org/en/home>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- WFH 2018** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2018. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.wfh.org/en/home>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2020 r.
- Windyga 2004** Windyga J, Vertun-Baranowska B, Stefańska E i wsp. Zwiększona aktywność czynnika VIII a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Acta Haematologica Polonica 2004, 35, Nr 1, str. 89-94.
- Windyga 2006** Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, et al. Haemophilia in Poland. Haemophilia (2006), 12, 52-57
- Windyga 2008** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K. w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polish guidelines for the management of inherited bleeding disorders caused by coagulation factor deficiency. Part I: Principles of haemophilia A and B management. Acta Haematologica Polonica 2008, 39(3): 537-564.
- Windyga 2008a** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K. imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa

- Hematologów i Transfuzjologów. Polish guidelines for the management of inherited bleeding disorders caused by coagulation factor deficiency. Part II: Principles of management of haemophilia A and B complicated by inhibitors. *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39(3): 565–579.
- Windyga 2010** Windyga J. Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematologica Polonica* 2010; 41(2): 183-199.
- Windyga 2014** Windyga J, Lin VW, Epstein JD et al. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX 326 Pivotal Study *Haemophilia* 2014, 20, 362-368
- Windyga 2016** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Peregund-Pogorzelski J, Podolak-Dawidziak M, Treliński J, Undas A, Urasiński T, Zdziarska J, Zawilska K. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematologica Polonica* Volume 2016; 47(2):86–114.
- Windyga 2016a** Windyga J. J. Zaburzenia hemostazy. J.3. Skazy krwotoczne osoczowe 3.1.2. Hemofilia B W: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków* 2016: 1851-1854.
- Zdziarska 2011** Zdziarska J, Chojnowski K., Klukowska A et al. Registry of inherited bleeding disorders in Poland- current status and potential role of the HemoRec database. *Haemophilia* 2011 Jan; 17(1):e189-95
- ZZP-160/17** Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-160/19 z dnia 13.09.2019 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.