

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Idelvion (albutrepenonakog alfa)

w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring sp z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 22 września 2021 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Hemofilia B (ICD-10: D67).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	14
2.3 Rozpoznanie .....	16
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie .....	17
2.5 Obraz kliniczny.....	19
2.6 Epidemiologia .....	21
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	29
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	34
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet medical needs</i> ) .....	36
2.10 Leczenie hemofilii B.....	38
2.10.1 Wytyczne praktyki klinicznej .....	44
2.10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe .....	44
2.10.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne .....	47
2.10.1.2.1 World Federation of Hemophilia .....	47
2.10.1.2.2 Medical and Scientific Advisory Council, National Hemophilia Foundation.....	47
2.10.1.2.3 Nordic Hemophilia Guidelines .....	48
2.10.1.2.4 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization .....	49
2.10.1.2.5 British Society for Haematology .....	49
2.10.1.2.6 Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation .....	49
2.10.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	51
2.10.2 Aktualne leczenie finansowane w Polsce.....	54
3 Wybór populacji docelowej.....	58
4 Liczebność populacji docelowej .....	59
5 Opis ocenianej interwencji – Idelvion (albutrepenonakog alfa) .....	64

---

5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	65
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	72
6	Rekomendacji agencji HTA .....	73
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	73
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	74
7	Dobór komparatorów.....	77
8	Dobór punktów końcowych .....	79
9	Zakres analiz.....	81
9.1	Analiza kliniczna.....	81
9.2	Analiza ekonomiczna .....	82
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	83
10	Załączniki.....	85
10.1	Opis komparatora – Alprolix (eftrenonakog alfa) .....	85
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	92
10.2	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	93
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii B w ramach programu lekowego.....	98
10.4	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	102
	Spis Tabel .....	103
	Spis Wykresów .....	105
	Piśmiennictwo .....	106

## 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 opracowania 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), rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o wydłużonym okresie półtrwania połączonego z rekombinowaną albuminą, w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B w związku z oceną zasadności jego refundacji w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. 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 krzepliwości 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. Ponadto w części wytyczny to właśnie **preparaty czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania (EHL) są wskazywane jako opcja z wyboru**. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z częstymi krwawieniami, brakiem lub słabym dostępem naczyniowym prowadzącym do zakładania portów naczyniowych, brakiem lub słabą odpowiedzią na leczenie rFIX lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki.

Finansowanie leczenia hemofilii B w Polsce odbywa się w ramach programu lekowego oraz w ramach „Narodowego Programu Leczenie Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”. 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 w leczeniu pacjentów do 18 r.ż. objęte są zarówno osoczo pochodne (Immunine, Octanine), jak i rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia krwi (o standardowym czasie działania –

BeneFIX, Rixubis i o przedłużonym czasie działania – Idelvion, Alprolix).

„Narodowy Program Leczenie Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, do którego planowane jest włączenie preparatu Idelvion, ma na celu zapewnienie powszechnej dostępności technologii lekowych, w ramach modułu IV, umożliwia stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu w leczeniu hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych.

Należy jednak zauważyć, że wnioskowana interwencja zaliczana jest koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi o przedłużonym czasie działania, w związku czym prawdopodobnie zastępować będzie refundowane leki należące do tej grupy. Spośród zarejestrowanych rFIX o przedłużonym czasie działania jedynie Idelvion i Alprolix podlegają refundacji w ramach obecnego programu lekowego, mają ustalone ceny urzędowe i podlegały ocenie AOTMiT.

Z uwagi na powyższe jako właściwy komparator należy wskazać eftrenonakog alfa (Alprolix).

## Dobór populacji docelowej

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. Problem decyzyjny dotyczy finansowania leku Idelvion w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach modułu IV, który umożliwia stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu w leczeniu hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. Z uwagi na powyższe populację docelową stanowią będą



pacjenci z hemofilią B ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), zwłaszcza którzy wymagają wdrożenia leczenia rFIX o przedłużonym działaniu (EHL) z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFIX, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*).

## Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Idelvion zaliczany jest do rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania dzięki połączeniu z rekombinowaną albuminą (o około 4,5 razy w porównaniu z klasycznymi rekombinowanymi preparatami), co zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na lek. Albumina jest naturalnym, objętym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Albutrepenonakog alfa pozostaje w krążeniu w stanie niezmienionym do czasu aktywacji czynnika IX, po czym albumina się odłącza, uwalniając czynnik IX (FIXa), który potrzebny jest do procesu krzepnięcia. W profilaktyce długoterminowej u chorych, którzy są dobrze kontrolowani w schemacie raz w tygodniu mogą być leczeni w odstępach 10-14 dniowych, a u pacjentów powyżej 18 roku życia można rozważyć dalsze wydłużanie przerw w leczeniu nawet do 21 dni.

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 pacjentów z hemofilią

B szczególnie może być wskazany w przypadku trudności z dostępem naczyniowym, wynikających ze stanu układu naczyniowego, co wymaga założenia centralnego dostępu żylnego, a także z częstymi krwawieniami, brakiem lub słabą odpowiedzią na leczenie rFIX lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki.

## 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

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*)** – ciężka postać hemofilii typu B (wrodzony niedobór IX

czynnika krzepnięcia krwi, HB) bez względu na wiek;

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – albutrepenonakog alfa (produkt leczniczy Idelvion) stosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – eftrepenonakog alfa (produkt leczniczy Alprolix) zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – właściwości farmakokinetyczne, roczna częstość występowania krwawień (ABR), zużycie czynników krzepnięcia, ocena skuteczności leczenia przez lekarza, przeżycie całkowite, jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, skorygowane porównania pośrednie (MAIC), badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz w przypadku Idelvionu – abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych; przeglądy systematyczne oceniające produkt leczniczy Idelvion w populacji chorych na HB lub długodziałające produkty rFIX z prezentacją wyników dla albutrepenonakog alfa oraz eftrepenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix).

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 08/01/2021).

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 bezpośrednie 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 8 stycznia 2021 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 08/01/2021) 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 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.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania 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), rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o wydłużonym okresie półtrwania połączonego z rekombinowaną albuminą, w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B w związku z oceną zasadności jego refundacji w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Idelvion otrzymał w 2010 roku status leku sierocego.

## 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 Christmasy) zaliczana jest do wrodzonych skaz krwotocznych i wywołwana 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 2021).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Statystyczną Chorób i Problemów Zdrowotnych hemofilia B została oznaczona kodem D67 (ICD-10 2019). Zgodnie z aktualnym nazewnictwem wg 11 rewizji klasyfikacji ICD hemofilia B opatrzona jest oznaczeniem 3B11 (ICD-11 2021).

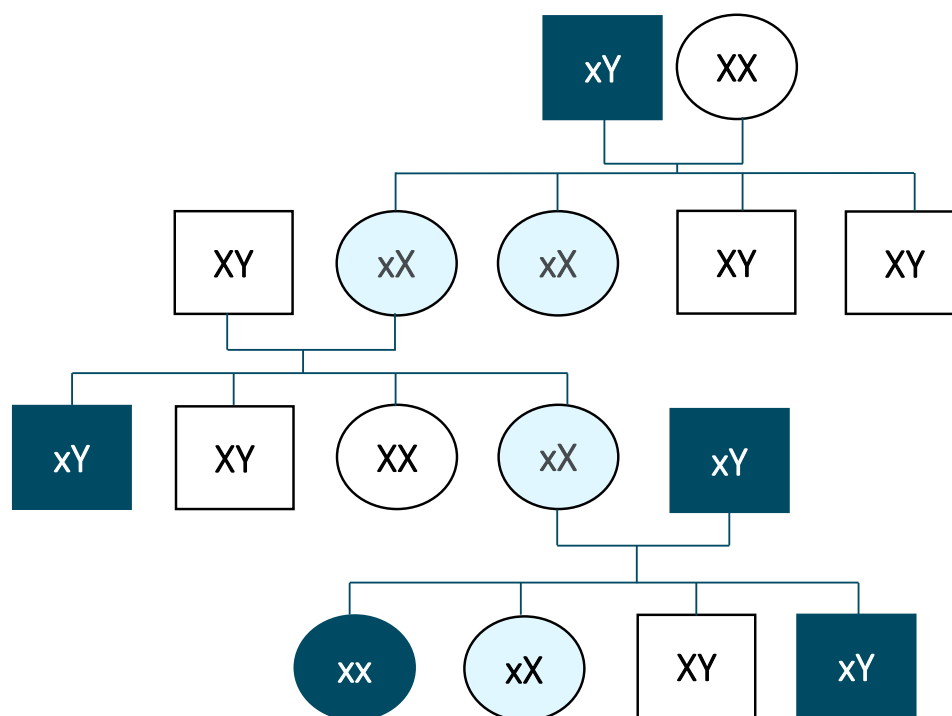
### 2.2 Etiologia i patofizjologia

Czynniki krzepnięcia to białka zawieszone w osoczu krwi, odpowiadające za wieloetapowy proces krzepnięcia krwi (MZ 2018). Czynniki 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 2020*). 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 2020*). 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 <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup>	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

<sup>1</sup> jeśli aktywność FVIII i FIX jest większa niż 30 IU/dl, APTT może pozostawać w zakresie wartości prawidłowych;  
<sup>2</sup> 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 znoszących 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 miana 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 2020*). 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"> <li>samoistne krwawienie do stawów i mięśni,</li> <li>nadmierne krwawienie po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych,</li> </ul>
Umiarkowana	0,01-0,05 IU/ml (1-5 IU/dl albo 1-5% normy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>krwawienie do stawów i mięśni po niewielkich urazach (rzadko samoistne)</li> <li>nadmierne krwawienie po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych,</li> </ul>
Łagodna	> 0,05 ≤ 0,40 IU/ml (> 5 ≤ 40 IU/dl albo > 5 ≤ 40 1% normy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>praktycznie nie obserwuje się samoistnych krwawień do stawów i mięśni,</li> <li>nadmierne krwawienie po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.</li> </ul>

### 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%

Postać	Ciężka	Umiarkowana	Łagodna
Wiek pojawienia się pierwszych objawów	Narodziny – 3 rż.	Narodziny – 10 rż.	5 – 21 rż
Prezentacja kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wywiad rodzinny</li> <li>▪ krwawienie noworodkowe</li> <li>▪ siniaczenie (&lt; 1 rż)</li> <li>▪ krwawienie po szczepieniu</li> <li>▪ krwawienia z błon śluzowych</li> <li>▪ krwawienie dostawowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wywiad rodzinny</li> <li>▪ krwawienie noworodkowe</li> <li>▪ krwawienie po szczepieniu</li> <li>▪ krwawienia z błon śluzowych</li> <li>▪ krwawienia dostawowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ krwawienia pourazowe</li> <li>▪ krwawienia po zabiegach chirurgicznych</li> </ul>
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 chorych na hemofilię na świecie wynosi około 1 125 000 w tym 418 000 osób z ciężką postacią choroby. Problem głównie dotyczy płci męskiej, a kobiety są nosicielkami powyższej choroby. Wskazuje się także, że większość osób chorych nie jest zdiagnozowana (WFH 2020). Szacuje się, że 1 na 20 000 męskich noworodków choruje na hemofilię typu B. Choroba ta jest najczęściej diagnozowana przed ukończeniem przez dziecko pierwszego miesiąca życia (CDC 2021).

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% dotyka kobiet (WFH 2015). Typ B hemofilii występuje rzadziej, szacuje się, że hemofilia A stanowi 80-85% wszystkich przypadków hemofilii (WFH 2020). 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 tyś. mężczyzn. Rocznie stwierdza się około 18 000 nowych przypadków, a większość z nich ma ciężki przebieg (APD Alprolix

2016). W Wielkiej Brytanii w latach 2017-2018 na hemofilię chorowało 1 233 mężczyzn oraz 562 kobiety (*Mordor Intelligence 2020*).

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem hemofilii B w 2018 i 2019 roku przez Kanadyjski Rejestr Chorób Krwi (z ang. *Canadian Blood Disorders Registry, CBDR 2018, CBDR 2019*). Najczęściej pacjenci chorowali na postać umiarkowaną hemofilii typu B, a najrzadziej postać ciężką.

Tabela 5. Liczba chorych na hemofilię B w 2018 i 2019 roku w podziale na postaci choroby (*CBDR 2018, CBDR 2019*).

Rok	Postać	łagodna	umiarkowana	ciężka	inna	razem
2018	Liczba chorych	218	242	185	11	665
2019	Liczba chorych	220	249	192	10	675

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%

W Chinach na hemofilię typu B choruje 2447 pacjentów. Informacja ta pochodzi z 115 regionalnych szpitali, które zostały dołączone do systemu rejestrującego przypadki hemofilii w całym kraju. Dla porównania na hemofilię typu A choruje 16 083 (*Blood Adv 2019*). Rejestry w Korei Południowej wskazują, że na wrodzone choroby krwi w latach 2010-2015 chorowało 2 029 osób z czego na hemofilię typu B 132 osoby, czyli 7% całości (*JKMS 2020*).

### Epidemiologia hemofilii w Polsce

Oceniono, że częstość występowania hemofilii w Polsce ogółem wynosi 1:12 3000 mieszkańców (*MZ 2018*). U około 30-50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest

negatywny (Windyga 2016). 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).

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 7. 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 inhibitorem	umiarkowaną	umiarkowaną powikłaną inhibitorem	ciężką	ciężką powikłaną inhibitorem
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.

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 8. 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 9. 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

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Idelvion przedstawiono liczbę chorych przyjmujących koncentrat czynnika krzepnięcia w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Poniższe dane w tabeli pochodzą z bazy NFZ (AOTMiT 2020).

Tabela 10. Liczba chorych, którzy otrzymali koncentrat czynnika krzepnięcia w ramach programu „Zapobieganie krwawieniu u dzieci z hemofilią A i B” w latach 2016-2019.

Subpopulacja	2016	2017	2018	2019
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX osoczopochodnym	40	38	34	33
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX rekombinowanym	18	19	23	28

Narodowe Centrum Krwi przedstawiło dane dotyczące liczby pacjentów stosujących czynniki osoczopochodny i rekombinowany w latach 2015-2019 oraz w okresie styczeń-sierpień 2020 roku (AOTMiT 2020).

Tabela 11. Liczba pacjentów stosujących czynniki osoczopochodny i rekombinowany w poszczególnych latach w ramach programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

Subpopulacja	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX osoczopochodnym	31	22	29	21	30	16
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX rekombinowanym	23	28	25	37	30	33

Swoje informacje dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” przedstawił Instytut Matki i Dziecka. Zagregowane dane przedstawia tabela poniżej (AOTMiT 2020).



Tabela 12. Zestawienie liczby pacjentów leczonych czynnikiem IX rekombinowanym, którzy rozpoczęli leczenie do 31 grudnia 2014 r w Instytucie Matki i Dziecka.

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020 (do 6.11)
Liczba pacjentów	11	14	18	20	24	28	34

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 6. 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 14. 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 2019 r. w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B” leczeniem rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia IX było objętych 28 chorych (NFZ 2019).

Do niedawna uważano, że inhibitor FIX pojawia się u 1,5 -3% pacjentów z hemofilią B, ale najnowsze dane wskazują, że ten odsetek może wynosić nawet 10% pacjentów (*Windyga 2017*).

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 2020*). W poniższej tabeli przedstawiono zbiorczo dane dotyczące liczby raportowanych chorych na hemofilię w Polsce z odnalezionych źródeł.

Tabela 7. 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

Źródło	Okres	Liczba chorych		
		Hemofilia A	Hemofilia B	Hemofilia A i B
<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 2017</i>	2016 r.	2 413	422	2 835
<i>WFH 2018</i>	2017 r.	2 441	428	2 869
<i>WFH 2019</i>	2018 r.	2 442	428	2 870
<i>WFH 2020</i>	2019 r.	2 562	464	3 026
<b>Chorzy &lt; 18 r. ż.</b>				
<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 2017</i>	2016 r.	362*	63*	425*
<i>WFH 2018</i>	2018 r.	293*	64*	357*
<i>WFH 2019</i>	2018 r.	267*	64*	331*
<i>WFH 2020</i>	2019 r.	0^^	0^^	0^^

^ wersja dokumentu zaktualizowana na 1 czerwca 2010 roku; \* dane z rejestru krajowego;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane Narodowego Centrum Krwi; ^ oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych;

^^ w całej analizowanej populacji chorych ich wiek był nieznanym.

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 2019 roku było 464 zarejestrowanych chorych na hemofilię B (*WFH 2020*).

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 8. 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 r.	394	1,1***	bd.	15,64	bd.	30,02	bd.	29,74
<i>WFH 2020a</i>	2019 r.	-	-	bd.	33,01	bd.	31,42	bd.	34,47

\* 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).

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 6 660 euro/osobę/rok w Bułgarii do 194 491 euro/osobę/rok w Niemczech, a koszty leków stanowią około 90% kosztów terapii (Cavazza 2016).

W ocenie ekonomicznej, koszty bezpośrednie choroby odnoszą się do kosztów generowanych przez wydatki przeznaczone na opiekę medyczną oraz leczenie choroby i komplikacji. Koszty bezpośrednie 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 2 369,2 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). Nowsze badania wskazują, że w USA całkowite koszty leczenia chorych z ciężką i umiarkowaną hemofilią B określono na poziomie 21 086 607 dolarów w przypadku profilaktyki czynnikiem o standardowym okresie półtrwania (z ang. SHL, *Standard Half-Life*), 22 987 826 dolarów w przypadku profilaktyki czynnikiem krzepnięcia o wydłużonym okresie półtrwania (z ang. EHL, *Extended Half-Life*) oraz 20 971 826 dolarów w przypadku leczenia na żądanie czynnikami krzepnięcia IX (Li 2021). W badaniu Burke i wsp. średnia bezpośrednich kosztów przypadająca na pacjenta chorego na hemofilię typu B wyniosła 614 886 dolarów, a średnia kosztów niemedycznych i kosztów niebezpośrednich 2 371 dolarów i 6 931 dolarów (Burke 2021). W Iranie średni koszt przypadający na pacjenta chorującego na hemofilię typu B wyniósł w 2017 roku 30 775 dolarów, z czego największa część dotyczyła bezpośrednich kosztów medycznych, a w tej grupie największy udział miały koszty czynnika krzepnięcia. Całkowity koszt leczenia pacjentów z hemofilią typu B wyniósł 32 976 624 dolarów (Keshavarz 2020).

Całkowity koszt leczenia ciężkiej hemofilii wśród pięciu państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) w latach 2014-2015 roku oszacowano na 1,55 miliarda euro, co odpowiadało około 200 tys. 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 9. 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
<b>Włochy</b>	2014-2015	269 701 056	220 344	0,12%
<b>Hiszpania</b>	2014-2015	94 010 111	173 771	0,05%
<b>Francja</b>	2014-2015	211 414 126	196 117	0,06%
<b>Niemcy</b>	2014-2015	700 257 680	319 024	0,16%
<b>Wielka Brytania</b>	2014-2015	271 278 405	129 365	0,1%
<b>Polska*</b>	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 (JGP). Pozwala to na określenie szacunkowych kosztów hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem hemofilii B (ICD-10 D67). System JGP wyróżnia grupę P19 tj. choroby krwi, która znajduje się w katalogu choroby dziecięce, grupę S11 (okołourazowe lub okołozabiegowe leczenie skaz krwotocznych) oraz grupę S16 (skazy krwotoczne – ocena stanu zdrowia < 2 dni). W ostatnich dwóch grupach uwzględniono jedynie osoby dorosłe. Nakłady ponoszone w zadanym przedziale czasowym przedstawiono w tabeli poniżej, z tym, że w latach 2019-2020 zsumowano wyniki dla wszystkich wymienionych grup, a w pozostałych okresach wzięto pod uwagę tylko grupę P19 (*NFZ 2021*).

Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2013-2020 (*NFZ 2021*).

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]
2020^^	4 102	6 534	850,42	90	76 538,22
2019^^	6030	9 258	670,31	102	68.371.62
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

<sup>^</sup> dane niepełne.

<sup>^^</sup> w latach 2020-2019 wszystkie wartości zsumowano dla grup P19, S11 oraz S16.

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 2019. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane dotyczące kosztów leczenia czynnikami krzepnięcia IX.

Tabela 11. 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 2019 (NFZ 2021).

Lek	Liczba pacjentów	Kwota refundacji NFZ [zł]
Osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX	40	9 982 987,92
Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX	28	11 114 623,35
<b>Suma całkowita [zł]</b>		<b>14 028 304,7</b>

W analizowanym okresie, pomimo że rekombinowany czynnik krzepnięcia IX przyjmowało mniej pacjentów to kwota refundacji NFZ była wyższa niż w przypadku podawania osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX. Warto podkreślić, że powyższe dane dotyczące kwot refundacji dotyczy dzieci chorych na hemofilię typu A i B. W programie nie brały udziału osoby dorosłe. W przypadku obydwu leków koszt na jednego pacjenta wyniósł ponad 200 tys. złotych co świadczy o wysokich kosztach leczenia hemofilii.

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na hemofilię typu 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 typu B jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu hemofilii typu B w 2020 roku wydano 42 zaświadczenia o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 539. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim (ZUS 2021). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D67 (ZUS 2021).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	539	42
2019	344	36
2018	480	44
2017	483	45
2016	505	56

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 r. żaden pacjent z hemofilią typu B nie zgłosił się do lekarzy orzeczników o pierwszorazowe lub ponowne orzeczenia uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego. W pozostałych latach jedynie dwóch pacjentów z hemofilią typu B zgłosiło się do ZUS w celu wydania stosownego orzeczenia (ZUS 2021).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: D67 (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	-	-	-	-	-	-	-	-
2019	-	-	-	-	2	2	-	-
2018	-	-	-	-	-	-	-	-
2017	-	-	-	-	-	-	-	-
2016	-	-	-	-	-	-	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W przypadku osób chorych na hemofilię typu B bardzo niewielu z nich w latach 2016-2020 zgłaszało się do lekarzy orzeczników dla celów rentowych. Pierwszorazowego orzeczenia w roku 2020 nie uzyskał nikt. W przypadku ponownego orzeczenia najwięcej z nich wydano



osobom chorym na hemofilię typu B w 2018 roku (ZUS 2018). Najczęściej wystawianymi orzeczeniami zarówno pierwszorazowo, jak i ponownie były te stwierdzające częściową niezdolność do pracy. Wszelkie wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane D67 (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2020	-	-	-	-	-	-	-	-
2019	-	-	-	-	2	2	-	-
2018	1	1	-	-	4	4	-	-
2017	-	-	-	-	1	1	-	-
2016	-	-	-	-	3	3	-	-
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2020	-	-	-	-	-	-	-	-
2019	-	-	-	-	-	-	-	-
2018	-	-	-	-	1	1	-	-
2017	-	-	-	-	1	1	-	-
2016	-	-	-	-	1	1	-	-
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2020	1	1	-	-	-	-	-	-
2019	-	-	-	-	-	-	-	-
2018	1	1	-	-	-	-	-	-
2017	-	-	-	-	-	-	-	-
2016	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2020	-	-	-	-	-	-	-	-
2019	-	-	-	-	2	2	-	-
2018	1	1	-	-	3	3	-	-
2017	-	-	-	-	-	-	-	-
2016	-	-	-	-	2	2	-	-

Chorzy z rozpoznaniem hemofilii typu B mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2020 r. renty socjalne z powodu rozpoznania D67

przyznano 8 osobom, w tym żadnej kobiecie i 8 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2019, gdzie rentę przyznano 4 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: D67 (ZUS 2019).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	8	8	-	-
2019	4	4	-	-
2018	7	7	-	-
2017	6	6	-	-
2016	6	6	-	-

## 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). Występowanie depresji wśród hemofilików zależy od stopnia zaawansowania choroby (Buckner 2018).

Specyficzną cechą tej 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 ciężkość 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 zatrudnienia 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. (Lorenzato 2019).

Wskazuje się, że w związku z tym, że zachorowanie na hemofilię ma wpływ na wiele aspektów życia postuluje się, aby w proces leczenia zaangażować multidyscyplinarny zespół składający się z hematologa, pielęgniarki, fizjoterapeuty, pracownika socjalnego, diagnosty laboratoryjnego oraz analityka danych. Postępowanie, w które zaangażowane są osoby o różnych specjalnościach ułatwia proces leczenia, ponieważ pacjent może być leczony poza szpitalem w formie opieki ambulatoryjnej. Zauważalna jest także poprawa jakości życia wśród pacjentów, którymi opiekują się multidyscyplinarne zespoły. Taka praktyka jest rekomendowana przez *World Federation of Hemophilia* (Page 2021). Całościowa opieka jest również wspierana za pomocą rozwiązań telemedycznych, które umożliwiają pomoc chorym, którzy

mają ograniczony dostęp do bezpośredniego kontaktu z lekarzami. Zastosowanie telemedycyny ułatwia także spersonalizowanie leczenia w stosunku do potrzeb pacjenta (*Kulkarni 2017*).

Podsumowując, należy mieć na uwadze, że hemofilia B jest schorzeniem przewlekłym, który w znacznym stopniu wpływa na życie codziennie pacjentów prowadząc do obniżenia jakości życia. Mimo poprawy dostępności produktów leczniczych w dalszym ciągu choroba stanowi istotne obciążenie dla pacjentów. W literaturze przedmiotu wskazuje się, że pomimo rozwoju form leczenia hemofilia nadal jest schorzeniem znacznie ograniczającym funkcjonowanie pacjentom. Wynika to z konieczności stałej kontroli oraz podawania terapii w określonym rygorze.

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

Dzięki postępowi medycyny coraz więcej osób z hemofilią 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 postępującej niepełnosprawności. Obecnie, dzięki programom lekowym, istnieje coraz lepszy dostęp do produktów leczniczych, a dąży się do ulepszania właściwości tych produktów, by minimalizować ryzyko powikłań związanych z krwawieniami, a także zmniejszyć wpływ wieloletniego leczenia na jakość życia pacjentów.

Profilaktyczne długoterminowe leczenie czynnikami krzepnięcia IX jest wysoce preferowanym podejściem wśród większości towarzystw naukowych. W leczeniu tej jednostki chorobowej dysponujemy czynnikami pochodzenia ludzkiego oraz preparatami 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 z hemofilią B jest związane ze zwiększonym ryzykiem epizodów krwawień (*Kenet 2019*). Wobec powyższego niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą pacjentów 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. Odpowiada to 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*). W profilaktyce długoterminowej u chorych, którzy są dobrze kontrolowani w schemacie raz w tygodniu mogą być leczeni w odstępach 10-14 dniowych, a u pacjentów powyżej 18 roku życia można rozważyć dalsze wydłużanie przerw w leczeniu nawet do 21 dni. 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*). Dotyczy to także chorych z brakiem lub słabą odpowiedzią na leczenie rFIX lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki.

Jak wykazano w badaniu oceniającym przejście z czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania na preparaty o wydłużonym okresie (Idelvion lub Aprolix) częstość dawkowania uległa zmniejszeniu o 52%, z podawania co 3 dni na podawanie co tydzień, co skutkowało zredukowaniem liczby podań rocznie ze 121 na 52, przy zachowanej kontroli krwawień. Zaobserwowano także zmniejszenie konieczności stosowania doraźnego preparatów standardowych stosowanych z powodu krwawień z 175 000 dodatkowych jednostek (8750 na pacjenta) na 376 000 (18 800 na pacjenta) (*Rampotas 2020*).

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 2020*).

**Leczenie** 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 12. 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 <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia.
	Wtórna profilaktyka	Regularne, długoterminowe <sup>1</sup> wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów <sup>2</sup> i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych.
	Trzeciorzędowa profilaktyka	Regularne, długoterminowe <sup>1</sup> 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 osoczo pochodnego 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 koncentraty 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 koncentraty rFIX, nie udowodniono również w sposób jednoznaczny, by było one bardziej lub mniej immunogenne niż koncentraty osoczopochodne (Windyga 2016).

Czynniki krzepnięcia **o wydłużonym czasie półtrwania (EHL)** polegają na fuzji z konjugatami białkowymi, modyfikacjami poprzez pegylację oraz modyfikacjami sekwencji białkowych i ekspresji na linii komórek ludzkich. Wśród konjugatów cechujących się długim okresem półtrwania wyróżnia się immunoglobuliny oraz albuminy. Tak otrzymany konjugat zapewnia ochronę przed enzymatycznym rozkładem czynnika krzepnięcia, a tym samym doprowadza do wydłużenia okresu półtrwania leku (Sankar 2019). 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 2021), co pozwala na rzadsze podawanie leku oraz zwiększa komfort stosowania dla pacjentów. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Albutrepenonakog alfa pozostaje w krążeniu w stanie niezmienionym do czasu aktywacji czynnika IX, po czym albumina się odłącza, uwalniając czynnik IX (FIXa), który potrzebny jest do procesu krzepnięcia. Innym czynnikiem długo działającym jest produkt Alprolix (eftrenonakog alfa), będący całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym, składającym się z ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. a. Ekspresja receptora Fc 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 (ChPL Alprolix 2021).

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 należytnej 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 13. 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	
	▪ dni 7-14: 20-40	



Wskazanie	Docelowa aktywność w osoczu (IU/dl)	Czas leczenia (dni)
Małe operacje chirurgiczne	przed operacją: 50–80 po operacji: 30–60	1–5 dni (zależnie od rodzaju zabiegu)
Usuwanie zębów*	40	jednorazowo przed zabiegiem; w przypadku złożonych zabiegów ekstrakcji czas leczenia wydłuża się.

\* od dnia ekstrakcji przez kolejne 7–10 dni lek antyfibrynolityczny, np. kwas traneksamowy w dawce około 10–15 mg/kg 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 2020*), 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 14. Czynniki krzepnięcia IX (Sankar 2019).

Czynniki krzepnięcia IX	Okres półtrwania	Produkt	INN	Opis	Rejestracja <sup>^</sup>		
					EMA	FDA	
Osoczo pochodne	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	Standardowy	23 h	BeneFIX	Nonakog alfa		TAK	TAK
		24 h	Rixubis	Nonakog gamma	3. generacja	TAK	TAK
		24 h	Ixinity	Trenonakog alfa		NIE	TAK
	Wydłużony (EHL)	102 h	<b>Idelvion</b>	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		

<sup>^</sup> we wskazaniu do leczenia hemofilii B;

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

### 2.10.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W poniższych rozdziałach zaprezentowano wytyczne dotyczące leczenia hemofilii B. W celu odnalezienia najbardziej aktualnych zaleceń spośród dokumentów zagranicznych uwzględniono wyłącznie te powstałe po dacie rejestracji produktu Idelvion tj. po roku 2016.

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 2016, Windyga 2017*),

#### Zagraniczne i/lub międzynarodowe rekomendacje praktyki klinicznej:

- *World Federation of Hemophilia (WFH 2020)*,
- *National Hemophilia Foundation – Medical and Scientific Advisory Council (MASAC 2020, MASAC 2021)*,
- *Nordic Hemophilia Guidelines (NHG 2020)*;
- *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO 2020)*,
- *British Society for Haematology (BSH 2020)*,
- *Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO 2016)*.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.09.2021 r.

#### 2.10.1.1 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 2016*) zaznaczono, że wciąż nie istnieje leczenie przyczynowe tych schorzeń, a podstawą leczenia jest zwiększenie 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 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. Decyzje o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki czynnika IX, zastosowaniu lub nie wkłucia 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. Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi powinien być podawany rano. Jak podkreślono w wytycznych w chwili wprowadzenia do leczenia w Polsce koncentratów czynników krzepnięcia krwi o przedłużonym działaniu zostanie wydane odrębne stanowisko ekspertów. W leczeniu krwawień w hemofilii B nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (*Windyga 2016*).

W drugiej części zaleceń (*Windyga 2017*), 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 2017*).

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 6–8–12 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 anamnesticzną. Rekombinowany FVIIa jest lekiem z wyboru u chorych na hemofilię B obciążonych w wywiadzie poważnymi odczynami uczuleniowymi po wstrzyknięciu koncentratu FIX. 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

między kolejnymi iniekcjami tego leku (< 2 h) należy rozważyć u najmniejszych dzieci oraz w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu dawek standardowych (*Windyga 2017*).

### 2.10.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

#### 2.10.1.2.1 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*; obecnie rzadziej stosowane). 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) (*WFH 2020*).

#### 2.10.1.2.2 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 osoczo pochodnych 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 osoczo pochodnego 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).

W 2021 r. opublikowano dokument odnoszący się do zasad postępowania u pacjentek w ciąży. Jak zauważają eksperci poziom czynnika IX nie rośnie w trakcie ciąży (co ma miejsce np. w przypadku czynnika VIII i hemofilii typu A). Z tego względu nosicielkom hemofilii B w trakcie porodu zaleca się podawanie niedoborowego czynnika krzepnięcia, jeśli jego poziom jest < 50% (50 IU/dl). Jeśli to możliwe zaleca się stosowanie **rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX** lub koncentratów czynników krzepnięcia inaktywowanych wirusologicznie (MASAC 2021).

### 2.10.1.2.3 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 osoczo pochodnymi zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu „na żądanie”. Rekomenduje się, aby profilaktykę pierwotną w ciężkiej postaci choroby rozpocząć w 1 rz., 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 pojawiających się 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).



#### 2.10.1.2.4 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 o przedłużonym czasie działania** (EHL, z ang. *extended half-life*) (poziom rekomendacji IC) (*UKHCDO 2020*).

#### 2.10.1.2.5 British Society for Haematology

Wytyczne *British Society for Haematology* wskazują, iż w przypadku pacjentów chorych na hemofilię B zalecane jest stosowanie **rekombinowane czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym czasie działania** zgodnie z zaleceniami *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization*, przy czym powlano się na starsze wytyczne z 2016 r. (*BSH 2020*).

#### 2.10.1.2.6 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 razy 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 rozpoczęcie 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 osoczopochodnych 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 predisponujące do wytworzenia inhibitora, powinni być leczeni w ciągu 10-20 pierwszych podań koncentratu czynnika krzepnięcia IX w klinikach lub szpitalach umożliwiających leczenie ciężkich reakcji

alergicznym. 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 nerczycowy, 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).

### 2.10.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

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 (Windyga 2016, WFH 2020, MASAC 2020, NHG 2020, AHCDO 2016). W wytycznych wskazuje się m.in. na fakt, że stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia IX nie niesie za sobą ryzyka transmisji wirusów, a w przypadku czynników krzepnięcia trzeciej generacji na wydłużenie ich okresu półtrwania oraz na metodę produkcji, dzięki której wyeliminowano ryzyko kontaktu z białkami ludzkimi lub zwierzęcymi. W części wytyczny to właśnie **preparaty czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania (EHL) są wskazywane jako opcja z wyboru** u wszystkich pacjentów (UKHCDO 2020, BSH 2020) lub u chorych z krwawieniami pojawiającymi się podczas profilaktyki standardowym FIX (NHG 2020).

W poniższej tabeli podsumowano przedstawiono zalecenia dotyczące zapobiegania krwawieniom u tych pacjentów z hemofilią B oraz rekomendacje dotyczące postępowania z chorymi z obecnym krążącym antykoagulantem (inhibitorem).

Tabela 15. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia i profilaktyki hemofilii B.

Region	Towarzystwo (źródło)	Data	Leczenie hemofilii B niepowikłanej inhibitorem	Leczenie hemofilii B powikłanej inhibitorem
POLSKA	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów ( <i>Windyga 2016, Windyga 2017</i> )	2017 2016	W leczeniu profilaktycznym oraz leczeniu krwawień:	<p><b>Postępowanie wywołujące immunotolerancję</b> – 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.</p> <p><b>Postępowanie w leczeniu krwawień:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ duże dawki koncentratu czynnika IX – u pacjentów słabo odpowiadających na bodziec antygenowy (maksymalne miano inhibitora &lt;5 j.B./ml) oraz u pacjentów silnie odpowiadających na bodziec antygenowy, ale z aktualnie małym mianem inhibitora w przypadku nasilonych, zagrażających życiu krwawień</li> <li>▪ koncentraty omijające inhibitor (aPCC, z ang. <i>activated prothrombin complex concentration</i>) – 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</li> <li>▪ koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa (rVIIa) – u pacjentów oczekujących na rozpoczęcie terapii wywołującej ITI, a także u chorych, u których wstrzyknięcie aPCC wywołuje odpowiedź anamnestyczną; terapia z wyboru u chorych na hemofilię B obciążonych w wywiadzie poważnymi odczynami uczuleniowymi po wstrzyknięciu koncentratu FIX</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (<b>koncentraty rekombinowane</b>) – <u>opcja terapeutyczna sugerowana</u>,</li> <li>▪ liofilizowane koncentraty czynnika IX wytwarzane z osocza ludzkiego (koncentraty osoczopochodne),</li> <li>▪ leki zawierające desmopresynę</li> <li>▪ leki wspomagające – antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne</li> </ul>	
MIĘDZY- RODOWE	World Federation of Hemophilia ( <i>WFH 2020</i> )	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rekomenduje się stosowanie <b>osoczopochodnych</b> wolnych od wirusów lub <b>rekombinowanych czynników krzepnięcia</b> zamiast krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza.</li> </ul>	–

Region	Towarzystwo (źródło)	Data	Leczenie hemofilii B niepowikłanej inhibitorem	Leczenie hemofilii B powikłanej inhibitorem
USA	National Hemophilia Foundation – MASAC (MASAC 2020, MASAC 2021)	2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia z wyboru jest stosowanie koncentratów <b>rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX</b>. Inną opcję terapeutyczną stanowi podawanie osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX</li> </ul>	<p><b>Postępowanie w leczeniu krwawień:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>koncentraty omijające inhibitor</li> <li>koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa</li> </ul>
KRAJE NORDYCKIE	Nordic Hemophilia Guidelines (NHG 2020)	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomenduje się zastosowanie <b>rekombinowanych czynników krzepnięcia IX</b> nad osoczopochodnymi zarówno w profilaktyce, jak i w postępowaniu „na żądanie”.</li> <li>Zastosowanie preparatów <b>EHL FIX</b> powinny być rozważone w przypadku występowania krwawień pojawiających się podczas profilaktyki standardowym FIX</li> </ul>	–
WIELKA BRYTANIA	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO 2020)	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Leczeniem z wyboru</u> w przypadku pacjentów chorych na hemofilię B są <b>koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym czasie działania</b></li> </ul>	–
	British Society for Haematology (BSH 2020)		<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Leczeniem z wyboru</u> w przypadku pacjentów chorych na hemofilię B są <b>koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym czasie działania</b></li> </ul>	–
AUSTRALIA	National Blood Authority oraz Australian Haemophilia Centres Directos Organization (AHCDO 2016)	2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ostre krwawienia powinny być leczone najszybciej jak to jest możliwe</li> <li>Zastosowanie profilaktyki polegającej na podaniu koncentratu czynnika krzepnięcia krwi zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniu stawów</li> <li>W odniesieniu do preparatów, jakie można zastosować w leczeniu hemofilii B jako <u>leczenie pierwszego wyboru</u> zarekomendowano stosowanie <b>rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi</b></li> <li>W przypadkach, gdy dostępne są koncentraty osoczopochodnych lub rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi nie należy stosować krioprecypitatów lub osocza świeżo mrożonego</li> </ul>	<p><b>Postępowanie w leczeniu krwawień:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rekombinowany czynnik VIIa,</li> <li>koncentraty omijające inhibitor</li> <li>leki antyfibrynolityczne, środki dodatkowe</li> <li><b>rekombinowany czynnik IX</b></li> </ul>

## 2.10.2 Aktualne leczenie finansowane w Polsce

### Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne

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 Leczenia 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. 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 (MZ 2018, NPLH 2020).

Program obejmuje moduły, w ramach których chorym wskazanym przez Radę Programu zapewnia się dostęp do produktów leczniczych finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia. W poniższej tabeli omówiono rodzaje produktów dostępnych w ramach poszczególnych modułów „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

Tabela 16. Kategorie produktów leczniczych dostępnych w ramach poszczególnych modułów „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (NPLH 2020).

Moduł	Produkty lecznicze objęte finansowaniem	Przeznaczenie leków
Moduł 1	Zapewnienie produktów leczniczych dostępnych niezależnie od wieku pacjenta: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. koncentratu czynnika VIII,</li> <li>2. koncentratu czynnika IX,</li> <li>3. koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1,</li> <li>4. koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC,</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. leczenie krwawień w warunkach domowych,</li> <li>2. profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem,</li> <li>3. program immunotolerancji,</li> <li>4. profilaktyka chorego z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem, niezależnie od wieku,</li> <li>5. profilaktyka chorego z inną niż hemofilią A lub B skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu klinicznym, niezależnie od wieku oraz obecności inhibitora,</li> </ol>

Moduł	Produkty lecznicze objęte finansowaniem	Przeznaczenie leków
	5. koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC), 6. koncentratu czynnika VII, 7. koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa, 8. koncentratu fibrynogenu, 9. koncentratu czynnika XIII, 10. desmopresyny dożyłnej, 11. desmopresyny donosowej.	6. leczenie ambulatoryjne, 7. leczenie szpitalne.
Moduł 2.	1. Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczo pochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. 2. Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym pacjentom, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczo pochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLW MiPB.	1. leczenie krwawień w warunkach domowych, 2. profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem. 3. profilaktyka dziecka chorego na hemofilię A lub B niepowikłaną inhibitorem, przez okres poprzedzający włączenie do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” i pod warunkiem rozpoczętej procedury kwalifikacji do tego programu. 4. program immunotolerancji (o ile niemożliwe jest wykazanie odpowiedzialności podmiotu odpowiedzialnego za wytworzenie inhibitora), 5. leczenie ambulatoryjne, 6. leczenie szpitalne.
Moduł 3	Zapewnienie koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 2:1	1. leczenie krwawień w warunkach domowych, 2. profilaktyka u chorych na chorobę von Willebranda o ciężkim przebiegu klinicznym, niezależnie od wieku, 3. program immunotolerancji, 4. leczenie ambulatoryjne, 5. leczenie szpitalne.
Moduł 4	Zapewnienie produktów emicizumab (z wyłączeniem modułu 4a), wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII, <b>czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu</b> oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu.	Pacjenci zgłoszeni do Rady Programu i wskazanie do podania produktu leczniczego zaakceptowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT <sup>1</sup> .
Moduł 4a	Zapewnienia produktu emicizumab.	Dla chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.

1 7 grudnia 2020 r. Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała zasady leczenia profilaktycznego w ramach w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, pod warunkiem wprowadzenia mierników skuteczności leczenia profilaktycznego, w szczególności z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu (AOTMiT 322/2020).

Produkt leczniczy Idelvion, należący do czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu po objęciu go refundacją może podlegać finansowaniu w ramach modułu IV, obok wieprzowego rekombinowanego

czynnika VIII, innych czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu, emicizumabu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii.

Zgodnie z treścią „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach modułu IV obejmują spełnienie łącznie trzech warunków:

1. zgłoszenie pacjentów do Rady Programu – nie dotyczy wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII do nabytej hemofilii A;
2. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu NPLH, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu;
3. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku (*NPLH 2020*).

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 (*ZZP-160/19*).

### Leczenie hemofilii B w ramach programów lekowych

W 2008 r. wprowadzono 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 w Polsce refundację czynników krzepnięcia w leczeniu pacjentów z hemofilią A i B odbywa się w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” stanowiącego załącznik B.15 do Obwieszczenia MZ (*MZ 20/08/2021*).

W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia do omawianego programu lekowego.

Tabela 17. Kryteria włączenia do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (załącznik B.15 do Obwieszczenia MZ; *MZ 20/08/2021*).

„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”	
Pierwotna profilaktyka 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 B, o poziomie aktywności czynnika krzepnięcia IX $\leq 1\%$ poziomu normalnego – koncentraty czynnika IX- osoczo pochodne (ludzkie) oraz rekombinowane lub rekombinowane o przedłużonym działaniu.
1.2.	Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do



„Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

3. roku życia – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia IX minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu.

- 1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:
- o dla grupy określonej w pkt. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu
  - o dla grupy określonej w pkt. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.

**Wtórna profilaktyka krwawień**

2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię B, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów:

- o dla grupy określonej w pkt. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;
- o dla grupy określonej w pkt. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.

2.2. Zapewnienie koncentratów czynnika krzepnięcia IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:

- o dla grupy określonej w pkt. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;
- o dla grupy określonej w pkt. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.

**Indukcja tolerancji immunologicznej**

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.

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

- o 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;
- o 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 20/08/2021).

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: Idelvion, Alprolix, Immunine, Octanine, BeneFIX, Rixubis (MZ 20/08/2021).

### 3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Idelvion (*ChPL Idelvion 2021*). 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.**

Aktualnie w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (*MZ 20/08/2021*, załącznik B.15) leczenie chorych na hemofilię B dotyczy dzieci do 18 roku życia i jest podzielone na trzy moduły: profilaktyki pierwotnej, wtórnej oraz indukcji immunotolerancji w przypadku powikłania inhibitorem. Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej dzieci chore na ciężką postać hemofilii B mają bardzo utrudniony dostęp do leczenia preparatami rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego.

Problem decyzyjny dotyczy finansowania leku Idelvion w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach modułu IV, który umożliwia stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu w leczeniu hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (*NPLH 2020*). Z uwagi na powyższe populację docelową stanowią będą pacjenci z hemofilią B ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), zwłaszcza którzy wymagają wdrożenia leczenia rFIX o przedłużonym działaniu (EHL, z ang. *Extended Half-Life*) z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFIX, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*).

## 4 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową dla produktu leczniczego Idelvion stanowią pacjenci z ciężką hemofilią B we wszystkich grupach wiekowych, u których leczenie standardowymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia jest niewystarczające.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano oddzielnie dla dwóch grup wiekowych chorych, u których leczenie standardowymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia jest niewystarczające:

- dzieci chore na ciężką hemofilią B;
- dorośli chorzy na ciężką hemofilią B.

### Populacja docelowa dzieci chorych na ciężką hemofilią B – oszacowanie epidemiologiczne





[Redacted text block]

Tabela 20. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 21. [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]

## 5 Opis ocenianej interwencji – Idelvion (albutrepenakog alfa)

Produkt leczniczy *IDELVION*<sup>®</sup> zawiera substancję czynną albutrepenakog alfa, która stanowi oczyszczone białko wytworzone poprzez fuzję zrekombinowanej albuminy z czynnikiem krzepnięcia IX. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem w osoczu krwi, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Genetyczne sprzężenie albuminy z rekombinowanym czynnikiem IX wydłuża okres półtrwania substancji (*ChPL Idelvion 2021*). Należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy *IDELVION*<sup>®</sup> w 2010 roku uzyskał tytuł leku sierocznego na terenie UE (*EMA 2010*).

Produkt leczniczy zaliczany jest do leków rekombinowanych, które w porównaniu z preparatami osoczo-pochodnymi 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*<sup>®</sup> 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., 2000 j.m oraz 3500 j.m. W rutynowej profilaktyce krwawień u dzieci i młodzieży do 12 roku życia zalecany schemat dawkowania albutrepenakogu alfa to 35-50 j.m./kg podawanych dożylnie raz w tygodniu. Podobnie wśród osób powyżej 12 roku życia, chociaż jeżeli pacjenci są dobrze kontrolowani w schemacie stosowania raz w tygodniu mogą być leczeni dawką do 75 j.m/kg w odstępach 10-14 dniowych. U pacjentów powyżej 18 roku życia można rozważyć dalsze wydłużanie przerw w leczeniu. W niektórych przypadkach, szczególnie u młodszych pacjentów, konieczne mogą być krótsze odstępy pomiędzy dawkami lub wyższe dawki (*ChPL Idelvion 2021*).

Produkt leczniczy *IDELVION*<sup>®</sup> może być zastosowany w leczeniu oraz profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B, we wszystkich grupach wiekowych. Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii hemofilii B (*ChPL Idelvion 2021*).



## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23 lutego 2021 r. (*ChPL Idelvion 2021*).

Tabela 22. 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 EU/1/16/1095/009
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2016 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	23 lutego 2021 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

**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**

IDELVION 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

IDELVION 3500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

**Mechanizm działania**

IDELVION (INN: albutrepenonakog 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 niezmienionym 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 <sub>max</sub> (IU/dl)	48,2 (33,0, 64,0)	50,5 (34,9, 73,6)	55,3 (40,5, 80,3)
AUC <sub>0-inf</sub> (h*IU/dl)	4301 (2900, 8263)	4718 (3212, 7720)	4804 (2810, 9595)
Eliminacja(t <sub>1/2</sub> ) (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 – odzysk przyrostowy, AUC – pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika IX w zależności od czasu; CL – klirens przeliczany na masę ciała; eliminacja (t<sub>1/2</sub>) – okres półtrwania w fazie eliminacji.

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.

#### Dorośli

Farmakokinetykę (PK) produktu IDELVION oceniano po dożylnym wstrzyknięciu pojedynczej dawki wynoszącej 25, 50 i 75 j.m./kg. Parametry farmakokinetyczne po pojedynczym wstrzyknięciu dawki IDELVION wynoszącej 50 j.m./kg (patrz tabela poniżej) oparto na aktywności czynnika IX w osoczu oznaczanej za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania. Średnia aktywność czynnika IX w dniu 7 i w dniu 14 po podaniu pojedynczej dawki IDELVIONU- 50 j.m./kg wynosiła odpowiednio 13,76% i 6,10%. Powtórne oceny parametrów PK wykonywane w czasie do 30 tygodni wykazały stabilny profil farmakokinetyczny, a odzysk przyrostowy pozostał stały w czasie. 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 produktu leczniczego IDELVION wynosi odpowiednio 12,5 dnia u dorosłych.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie parametrów farmakokinetycznych IDELVION dla dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią (mediana, (minimum, maksimum)) po pojedynczym wstrzyknięciu.

Parametry PK	50 j.m/kg (N=22)
IR (IU/dl)/(IU/kg)	1,18 (0,86; 1,86)
Cmax (IU/dl)	62,7 (40,5; 87,0)
AUC0-inf (h*IU/dl)	6638 (2810; 9921)
Eliminacja (t <sub>1/2</sub> ) (h)	95,3 (51,5; 135,7)
CL (ml/h/kg)	0,875 (0,748; 1,294)

IR – odzysk przyrostowy, AUC – pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika IX w zależności od czasu; CL – klirens przeliczany na masę ciała; eliminacja (t<sub>1/2</sub>) – okres półtrwania w fazie eliminacji.

#### Wskazanie

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.

#### Dawkowanie i sposób podawania

#### Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia zaleca się właściwe oznaczanie poziomu IX czynnika, w celu ustalenia wielkości podawanej dawki oraz częstości powtarzania wlewnów. 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 jedностopniowego testu wykrzepiania in vitro opartego na czasie częściowej tromboloplastyny 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 jedностopniowego 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**

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  $\geq 12$  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  $1000 \text{ j.m./}25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (j.m./dl na j.m./kg)} = 40 \text{ j.m./dl}$  (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)
<u>Krwotok</u> Niewielkie lub umiarkowane krwawienie do stawów, mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego) lub z jamy ustnej	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.
<u>Znaczny krwotok</u> Krwawienia zagrażające życiu, krwawienie do mięśni głębokich, włącznie z mięśniem biodrowo-łędźwiowym	60-100	Powtarzać przez pierwszy tydzień co 24-72 godziny, a następnie stosować raz w tygodniu dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.
<u>Małe zabiegi chirurgiczne</u> (Włączając nieskomplikowaną ekstrakcję zęba)	50-80 (poziom początkowy)	Pojedyncza dawka powinna być wystarczająca w przypadku większości małych zabiegów chirurgicznych. W razie potrzeby można podać po 24-72 godzinach dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.
<u>Duże zabiegi chirurgiczne</u>	60-100 (poziom początkowy)	Powtarzać co 24-72 godziny przez pierwszy tydzień, a następnie 1-2 razy w tygodniu podawać dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.

#### Profilaktyka

Dla długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, zazwyczaj stosowane są dawki od 35 do 50 j.m. / kg raz w tygodniu. Wydłużenie przerw w leczeniu dawka 75 j.m. / kg do 14 dni może być możliwe pod pewnymi warunkami. Niektórzy pacjenci, którzy są dobrze kontrolowani w schemacie raz w tygodniu mogą być leczeni dawką do 75 j.m./kg w odstępach 10-14 dniowych. Po wystąpieniu epizodów krwawienia w trakcie profilaktyki, pacjenci powinni jak tylko możliwe trzymać się dawkowania zalecanego w profilaktyce z dwiema dawkami IDELVIONU podanymi w odstępie co najmniej 24 godzin, ale dłuższym niż uznawany za odpowiedni dla pacjenta.

#### *Dzieci i młodzież*

	<p>W rutynowej profilaktyce zalecany schemat dawkowania u dzieci i młodzieży to 35 do 50 j.m./ kg raz w tygodniu</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Do stosowania dożylnego. Produkt po rekonstytucji powinien być wstrzyknięty powoli dożylnie, z szybkością zapewniającą komfort pacjenta, wynoszącą maksymalnie 5 ml/min.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną (rekombinowane białko fuzyjne łączące czynnik krzepnięcia IX z albuminą (rIX-FP)) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Stwierdzona alergia na białko chomika.</p> <p><b>Nadwrażliwość</b></p> <p>Podczas stosowania produktu leczniczego IDELVION możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt zawiera śladowe ilości białka chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja. Rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, w warunkach umożliwiających odpowiednie leczenie reakcji alergicznych. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować standardowe postępowanie medyczne w terapii wstrząsu.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><b>Inhibitory</b></p> <p>W czasie stosowania produktu leczniczego IDELVION w terapii zastępczej w leczeniu hemofilii B odnotowano wytwarzanie się inhibitorów czynnika IX. Po wielokrotnym podawaniu produktów ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, należy u pacjentów monitorować powstawanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które powinny być oznaczone w jednostkach Bethesda (BU, ang. <i>Bethesda Units</i>), za pomocą odpowiednich testów biologicznych. W literaturze zgłaszano przypadki wskazujące na korelację pomiędzy pojawieniem się inhibitora czynnika IX, a wystąpieniem reakcji alergicznych. Z tego względu pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne należy kontrolować na obecność inhibitora. Należy wziąć pod uwagę, iż u pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitorów czynnika IX może wystąpić zwiększone ryzyko reakcji anafilaktycznej po 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.</p> <p><b>Zatorowość</b></p> <p>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 rozlanego 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.</p> <p><b>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</b></p> <p>U pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych terapia substytucyjna za pomocą czynnika IX może zwiększać to ryzyko.</p> <p><b>Powikłania związane z zastosowaniem cewnika</b></p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	

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.

#### **Odnutowywanie 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.

#### **Kontrola 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). W przypadku stosowania jedностopniowego 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 jedностopniowego 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.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

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

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Idelvion jest objęty refundacją w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (załącznik B.15 do Obwieszczenia MZ; MZ 20/08/2021).



## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produktu leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) był poddawany ocenie przez AOTMiT w 2020 r. we wskazaniu leczenie hemofilii B w ramach uzgodnionego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie finansowaniem albutrepenonakogu alfa w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”, w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla preparatów czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu i wydawanie ich bezpłatnie (SRP 084/2020). Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktów leczniczych wskazując iż pomimo, że wytyczne kliniczne zalecają stosowanie rekombinowanych czynników IX z wyboru, przedstawione w ramach analiz zestawienie wyników z różnych badań nie umożliwia jednoznacznego wykazania przewagi którejkolwiek z analizowanych technologii medycznych. W rekomendacji podnoszono również kwestię kosztów terapii, wskazując iż ewentualna refundacja leku mogłaby zostać rozważona pod warunkiem przyrównania kosztów terapii do kosztów terapii alternatywnych i kwalifikacji leku do wspólnej grupy limitowej z pozostałymi rekombinowanymi czynnikami IX (AOTMiT 209/2019).

Tabela 23. Wniosek refundacyjny dla produktu leczniczego Idelvion.

Nr zlecenia	Wskazanie	Decyzja
209/2020 Data: 08.09.2020 (SRP 084/2020, AOTMiT 209/2019)	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD10 D 66, D 67).	Opinia SRP: negatywna (w ramach nowej grupy limitowej); <b>pozytywna</b> (w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla preparatów czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu) Rekomendacja Prezesa AOTMiT: negatywna

7 grudnia 2020 r. Rada Przejrzystości rozpatrywała na swoim posiedzeniu zasady leczenia profilaktycznego w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię, pod warunkiem wprowadzenia mierników skuteczności leczenia profilaktycznego, w szczególności z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu (AOTMiT 322/2020).

## 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 Autorité de Santé (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: 17.09.2021 r.

Tabela 24. 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</i>	bd.	bd.	bd.

Kraj/Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	<i>Technologies in Health (CADTH)</i>			
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2016 2020	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 wstrzyknięć (*HAS 2016*). W 2020 r. prowadzono ocenę w związku z rejestracją produktu leczniczego Idelvion w dawce 3500 j.m., w której podtrzymano opinię wydano w 2016 r. (*HAS 2020*).

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) 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 osób z hemofilią B, nieleczonych dotychczas czynnikami osoczopochodnymi, preparaty zawierające koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, charakteryzujące się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa (Windyga 2016, MASAC 2020, NHG 2020, WFH 2020, AHCDO 2016). Ponadto w części wytyczny to właśnie **preparaty czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania (EHL) są wskazywane jako opcja z wyboru** u wszystkich pacjentów (UKHCDO 2020) lub u chorych z krwawieniami pojawiającymi się podczas profilaktyki standardowym FIX (NHG 2020).

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 (Immunine, Octanine), jak i rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia krwi (o standardowym czasie działania – BeneFIX, Rixubis i o przedłużonym czasie działania – Idelvion, Alprolix; szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.10.2).

Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej osoby chore na ciężką postać hemofilii B mają bardzo utrudniony dostęp do leczenia preparatami rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego. Część chorych, zarówno z populacji dzieci objętych programem lekowym, jak również osób dorosłych wymaga wdrożenia leczenia rFIX o przedłużonym działaniu (z ang. *Extended Half-Life*) z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFIX, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*). Finansowanie tych leków może odbywać się w ramach „Narodowego Programu Leczenia

Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.10.2), gdzie w module 4 uwzględnione są czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz inne nowo rejestrowane produkty lecznicze do leczenia hemofilii.

Spośród zarejestrowanych rFIX o przedłużonym czasie działania jedynie Idelvion i Alprolix podlegają refundacji w ramach obecnego programu lekowego, mają ustalone ceny urzędowe i podlegały ocenie AOTMiT.

Podsumowując, rozważając technologie alternatywne możliwe do zastosowania w ramach modułu IV Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne wśród preparatów czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu, po uwzględnieniu powyższych argumentów, jako komparator dla ocenianej interwencji uznano eftrenonakog alfa (Alprolix).

## 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 końcowym poddawanym ocenie powinno być przeżycie całkowite. Należy jednak mieć na uwadze, że w przypadku rozważanego problemu klinicznego polegającego nie na ocenie leczenia zastępczego hemofilii B w porównaniu do jego braku, a porównawczej ocenie dwóch czynników krzepnięcia, próba oceny przeżycia całkowitego może być utrudniona, uwzględniając czynniki takie jak rzadkość schorzenia oraz wieloletni przebieg przy prawidłowym leczeniu (przeżycie jak w populacji ogólnej). 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 oczyszczanego 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 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (Higgins 2020).

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 25. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka postać hemofilii typu B (wrodzony niedobór IX czynnika krzepnięcia krwi, HB) bez względu na wiek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hemofilia A (HA)</li> <li>mieszana populacja (HA i HB), bez prezentowanych wyników w podgrupie chorych na HB</li> <li>umiarkowana lub nieciężka postać HB</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>albutreponakog alfa (produkt leczniczy Idelvion) stosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>albutreponakog alfa (produkt leczniczy Idelvion) stosowany niezgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem/w ramach protokołów eksperymentalnych</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>eftrenonakog alfa (produkt leczniczy Alprolix) zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>eftrenonakog alfa (produkt leczniczy Alprolix) zastosowany niezgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem</li> <li>rFIX o standardowym czasie działania</li> <li>osoczopochodne koncentraty czynnika krzepnięcia krwi IX</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>właściwości farmakokinetyczne, roczna częstość występowania krwawień (ABR), zużycie czynników krzepnięcia, ocena skuteczności leczenia przez lekarza, przeżycie całkowite, jakość życia, bezpieczeństwo;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku badań oceniających komparator punkty końcowe nie prezentowane w badaniach dla produktu leczniczego Idelvion</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, skorygowane porównania pośrednie (MAIC), badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz w przypadku Idelvionu – abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych</li> <li>przeglądy systematyczne oceniające produkt leczniczy Idelvion w populacji chorych na HB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania oceniające rFIX bez podanej nazwy handlowej leku, bez możliwości identyfikacji preparatu</li> <li>badania oceniające kilka preparatów czynnika krzepnięcia IX, bez przedstawionych wyników oddzielnie dla każdego leku</li> <li>badania oceniające wyłącznie leczenie doraźne lub okołozabiegowe (bez oceny profilaktyki) – dotyczy komparatora</li> <li>opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi lub przeglądy systematyczne oceniające inne preparaty czynnika krzepnięcia IX</li> </ul>

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 albutrepenonakogu alfa w hemofilii B oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoeconomiczny.

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 8 stycznia 2021 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 08/01/2021) 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 powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Idelvion jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych w ramach NPLH; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Idelvion jako leku finansowanego w ramach NPLH.

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 zależeć 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 – Alprolix (eftrenonakog alfa)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23.02.2021 r. (*ChPL Alprolix 2021*).

Tabela 26. 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	23 luty 2021 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 wewnątrzpochoodnym układzie krzepnięcia oraz przez kompleks czynnika VII/czynnik tkankowego w zewnątrzpochoodnym 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 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 <sup>1</sup>	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 <sub>max</sub> (IU/dl)	46,10 (38,56-55,11)

CL (ml/h/kg)	3,17 (2,85-3,51)
$t_{1/2}$ (h)	77,60 (70,05-85,95)
$t_{1/2\alpha}$ (h) <sup>2</sup>	5,03 (3,20-7,89)
$t_{1/2\beta}$ (h) <sup>2</sup>	82,12 (71,39-94,46)
Vss (ml/kg)	303,4 (275,1-334,6)
Czas do 1% (dni) <sup>2</sup>	11,22 (10,20-12,35)

<sup>1</sup> Parametry farmakokinetyczne są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI)

<sup>2</sup> Parametry farmakokinetyczne uzyskane z analizy kompartmentowej

Skróty: CI = przedział ufności; C<sub>max</sub> = 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; Vss = 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  $\geq 12$  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 <sup>1</sup>	<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 <sub>1/2</sub> (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 <sub>ss</sub> (ml/kg)	365,1 (316,2; 421,6)	289,0 (236,7; 352,9)	316,8 (267,4; 375,5)

<sup>1</sup> 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<sub>1/2</sub> = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie; CL = klirens; V<sub>ss</sub> = 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)
<b>Krwawienie</b>		
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.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
Niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	30-60	W razie potrzeby powtórzyć wstrzyknięcie po 24 godzinach do czasu zagojenia <sup>1</sup>

<p style="text-align: center;"><b>Przeciwwskazania</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Poważne zabiegi chirurgiczne</p>	<p>80-100 (przed- i pooperacyjnie)</p>	<p>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).</p>
	<p><sup>1</sup> U niektórych pacjentów i w niektórych okolicznościach można przedłużyć odstęp między dawkami do 48 godzin.</p> <p><b>Profilaktyka</b></p> <p>W przypadku profilaktyki długotrwałej przeciwko krwawieniu, zalecane schematy początkowe obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 IU/kg mc. co tydzień, dostosowanie dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi, lub</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b></p> <p>Doświadczenia dotyczące stosowania u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat są ograniczone.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>U dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 IU/kg co 7 dni. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych.</p> <p>Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Podanie dożylnie.</p> <p>W przypadku samodzielnego podawania lub podawania przez opiekuna potrzebne jest odpowiednie szkolenie.</p> <p>Produkt ALPROLIX należy wstrzykiwać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna zapewniać pacjentowi komfort i nie powinna przekraczać 10 ml/min.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX i (lub) domena Fc) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</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 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.</p> <p>Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.</p>		

W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

#### Inhibitory

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

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

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

#### Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w wyniku stosowania produktów zawierających czynnik IX, należy rozpocząć obserwację kliniczną pod kątem wczesnych objawów koagulopatii zakrzepowej i konsumpcyjnej, przeprowadzając odpowiednie badania biologiczne podczas stosowania tego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, u pacjentów po operacji, u noworodków lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub zespołu 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.

#### 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”. W przypadku leczenia za pomocą wielu fiolek należy wziąć pod uwagę całkowitą zawartość 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 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (załącznik B.15 do Obwieszczenia MZ; *MZ 20/08/2021*).

## 10.2 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 20/08/2021).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p>	<p><b>1. Pierwotna profilaktyka krwawień</b></p> <p>1) czynnik VIII osoczopochodny, czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>b) dzieci powyżej 2. roku życia – 140-700 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, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu: 120-480 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><b>2. Wtórna profilaktyka krwawień</b></p> <p>1) czynnik VIII osoczopochodny:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2. roku życia, 200-700 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>b) dzieci powyżej 2. roku życia; 225-700 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>2) czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:</p>	<p><b>1.</b> 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> <p>a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),</p> <p>b) czas protrombinowy (PT),</p> <p>c) czas trombinowy (TT);</p> <p>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;</p> <p>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;</p> <p>4) antygen czynnika von Willebranda (vWFag);</p> <p>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);</p> <p>6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR u chorych z obecnymi przeciwciałami anty HCV, HBV PCR u chorych z dodatnim antygenem HBs)</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</p>
<p><b>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</b></p> <p><b>1.1.</b> 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 czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX- osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>1.2.</b> Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>1.3.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczo pochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;</li> <li>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</li> </ol> <p><b>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</b></p> <p>Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię A lub B, albutrepenakog Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczo pochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;</li> </ol>	<p>140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>3) czynnik IX osoczo pochodny, czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu:</p> <p>120-400 j.m./kg m. c., na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><b>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego,</b> zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</p> <p><b>3.1.</b> Dawkowanie czynnika VIII:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pierwsza doba: 40 do 70 j.m./kg m. c., co 8 godzin;</li> <li>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;</li> <li>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.;</li> <li>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.</li> </ol> <p><b>3.2.</b> Dawkowanie czynnika IX osoczo pochodnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pierwsza doba: 50 do 80 j.m./kg m. c., co 12 godzin;</li> <li>2) od drugiej do piątej doby: 40 do 60 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;</li> <li>3) szósta doba jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c.;</li> <li>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c.</li> </ol>	<p>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><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1.</b> Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) RTG stawów- nie częściej niż raz w roku;</li> <li>2) USG stawów- nie rzadziej niż raz w roku;</li> <li>3) NMR- w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</li> </ol> <p><b>2.2.</b> 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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;</li> <li>2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;</li> <li>3) obecność przeciwciał anti-HBs;</li> <li>4) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV;</li> <li>5) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</p> <p><b>2.2.</b> Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu;</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.</p>	<p><b>3.3.</b> Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego, czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pierwsza doba: 40 do 120 j.m./kg m. c., co 12 godzin;</li> <li>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 80 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;</li> <li>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c.;</li> <li>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c.</li> </ol>	<p>HCV;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6) przeciwciała anty-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;</li> <li>7) USG naczyń w okolicy dojścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;</li> <li>8) badanie ogólne moczu.</li> </ol>
<p><b>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).</b></p>	<p><b>3.4.</b> Dawkowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX połączonego z rekombinowaną albuminą w leczeniu okołozabiegowym:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pierwsza dawka czynnika IX, 50-100 j.m. / kg mc. przed zabiegiem;</li> <li>2) powtarzać przez pierwszy tydzień co 24-72 godz. w dawce 50-100 j/kg mc.;</li> <li>3) trzecia dawka w dniu zdjęcia szwów, 50- 80 j.m./ kg mc. (10-14 doba).</li> </ol>	<p><b>2.3.</b> Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);</li> <li>2) 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).</li> </ol>
<p>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>Decyzja o rodzaju i dawce leku oraz czasie terapii stosowanej w ramach modułu wywołania indukcji tolerancji immunologicznej jest podejmowana przez Zespół Koordynacyjny,</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><b>2.4.</b> Oznaczanie inhibitora</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) do 150 przetoczeń- co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;</li> <li>2) powyżej 150 przetoczeń- co 6 do 12 miesięcy;</li> <li>3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;</li> <li>4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zgodnie ze standardem leczenia hemofilii powikłanej inhibitorem.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18. roku życia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</li> </ol>		<p>dotychczasowej dawce.</p> <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><b>4. Kryteria wyłączenia</b></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><b>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu</b> (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie</li> </ol>		<p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</li> <li>Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</li> </ol> <p>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.</p>



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

niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;  
2) 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.

### 10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii B w ramach programu lekowego

Tabela 28. Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii B w ramach programu lekowego (MZ 20/08/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Albutrepenonacogum alfa	Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	8532,00	8958,60	2803,25	B.15.	bezpłatny	0
Albutrepenonacogum alfa	Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	17064,00	17917,20	5606,50	B.15.	bezpłatny	0
Albutrepenonacogum alfa	Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	2133,00	2239,65	700,81	B.15.	bezpłatny	0
Albutrepenonacogum alfa	Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	4266,00	4479,30	1401,63	B.15.	bezpłatny	0
Eftrenonacogum alfa	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	4201,20	4411,26	2803,25	B.15.	bezpłatny	0
Eftrenonacogum alfa	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	8402,40	8822,52	5606,50	B.15.	bezpłatny	0

Idelvion®  
(albutrepenonacogum alfa)

w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Eftrenonacogum alpha	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	1050,30	1102,82	700,81	B.15.	bezpłatny	0
Eftrenonacogum alpha	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	12603,60	13233,78	8409,75	B.15.	bezpłatny	0
Eftrenonacogum alpha	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	2100,60	2205,63	1401,63	B.15.	bezpłatny	0
Factor IX coagulationis humanus	Immunine 1200 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m.	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1902,96	1998,11	1998,11	B.15.	bezpłatny	0
Factor IX coagulationis humanus	Immunine 600 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 600 j.m.	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	951,48	999,05	999,05	B.15.	bezpłatny	0
Factor IX coagulationis humanus	Octanine F 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol.	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1846,80	1939,14	1665,09	B.15.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Factor IX coagulationis humanus	Octanine F 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol.	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	923,40	969,57	832,55	B.15.	bezpłatny	0
Nonacog alfa	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	2669,76	2803,25	2803,25	B.15.	bezpłatny	0
Nonacog alfa	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	5339,52	5606,50	5606,50	B.15.	bezpłatny	0
Nonacog alfa	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	667,44	700,81	700,81	B.15.	bezpłatny	0
Nonacog alfa	BeneFIX, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	1334,88	1401,62	1401,62	B.15.	bezpłatny	0
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	2592,00	2721,60	2721,60	B.15.	bezpłatny	0
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	5184,00	5443,20	5443,20	B.15.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	648,00	680,40	680,40	B.15.	bezpłatny	0
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	7776,00	8164,80	8164,80	B.15.	bezpłatny	0
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	1296,00	1360,80	1360,80	B.15.	bezpłatny	0

### 10.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

## Spis Tabel

Tabela 1. Badania przesiewowe hemostazy w wybranych skazach krwotocznych ( <i>Windyga 2016</i> ).....	16
Tabela 2. Klasyfikacja inhibitorów FIX ( <i>Windyga 2008a</i> ).....	18
Tabela 3. Klasyfikacja hemofilii B ( <i>Windyga 2016</i> ). ....	19
Tabela 4. Manifestacja kliniczna poszczególnych postaci hemofilii B ( <i>Kizilocak 2019</i> ). ....	20
Tabela 5. Liczba chorych na hemofilię B w 2018 i 2019 roku w podziale na postaci choroby ( <i>CBDR 2018, CBDR 2019</i> ). ....	22
Tabela 6. 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> ). ....	25
Tabela 7. Ogólnopolski rejestr chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwiotwórcze. ....	26
Tabela 8. Rozkład chorych na hemofilię B w Polsce ze względu na stopień ciężkości tego schorzenia. ....	28
Tabela 9. Struktura kosztów związanych z chorobowością na hemofilię ( <i>CHESS 2017, Raport 2013</i> ). ....	30
Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2013-2020 ( <i>NFZ 2021</i> ). ....	30
Tabela 11. 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 2019 ( <i>NFZ 2021</i> ).....	31
Tabela 12. Definicje leczenia substytucyjnego w hemofilii ( <i>Windyga 2016</i> ). ....	38
Tabela 13. Sugerowana docelowa aktywność FIX w osoczu pacjentów z hemofilią B oraz czas stosowania koncentratów FIX w wybranych sytuacjach klinicznych ( <i>Windyga 2016</i> ). ....	40
Tabela 14. Czynniki krzepnięcia IX ( <i>Sankar 2019</i> ).....	43
Tabela 15. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia i profilaktyki hemofilii B. ....	52
Tabela 16. Kategorie produktów leczniczych dostępnych w ramach poszczególnych modułów „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” ( <i>NPLH 2020</i> ).....	54
Tabela 17. Kryteria włączenia do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (załącznik B.15 do Obwieszczenia MZ; <i>MZ 20/08/2021</i> ). ....	56
Tabela 18. [REDACTED] .....	60
Tabela 19. [REDACTED] .....	60
Tabela 20. [REDACTED] .....	61
Tabela 21. [REDACTED] .....	63
Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Idelvion (albutrepenonakog alfa) .....	65
Tabela 23. Wniosek refundacyjny dla produktu leczniczego Idelvion. ....	73
Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Idelvion.....	74

---

Tabela 25. Kryteria PICOS.....	81
Tabela 26. Opis komparatora – Alprolix (eftenonakog alfa).....	85
Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 20/08/2021).....	93
Tabela 28. Leki refundowane w Polsce w leczeniu hemofilii B w ramach programu lekowego (MZ 20/08/2021).....	98



## Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat dziedziczenia hemofilii B ( <i>Windyga 2016</i> ).....	15
--	----

## Piśmiennictwo

- AHCDO 2016** Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation in collaboration with the National Blood Authority. Guidelines for the management of Haemophilia in Australia.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 2020** Wnioski o objęcie refundacją leków Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach programu lekowego: 'Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67). Analiza weryfikacyjna. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/209/AWA/209\\_AWA\\_OT.4331.35.2020\\_Idelvion\\_2020.11.12\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/209/AWA/209_AWA_OT.4331.35.2020_Idelvion_2020.11.12_BIP.pdf). Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- AOTMiT 209/2019** Rekomendacja nr 84/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Idelvion, albutrepenonakog alfa, w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/209/REK/RP\\_84\\_2020\\_Idelvion\\_zaczernienia\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/209/REK/RP_84_2020_Idelvion_zaczernienia_BIP_REOPTR.pdf). Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- AOTMiT 27/2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku BeneFIX (nonacog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
- AOTMiT 322/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku w sprawie zasad leczenia profilaktycznego w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020\\_RP/Protokol\\_RP\\_50\\_2020.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2020_RP/Protokol_RP_50_2020.pdf). Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- APD Alprolix 2016** Analiza Problemu Decyzyjnego. Alprolix. Centrum HTA 2016.
- Blood Adv 2019** Building a network for hemophilia care in China: 15 years of achievement for the Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China. Blood Adv. 2019 Dec 6; 3(Suppl 1): 34–37. Published online 2019 Dec 6. doi: 10.1182/bloodadvances.2019GS121524.
- BSH 2020** Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, Talks K, Tunstall O, Biss T; British Society for Haematology. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol. 2020 Sep;190(5):684-695. Dostępne online pod adresem: <http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2020/10/Guidelines-on-the-use-of-prophylactic-factor-replacement-for-children-and-adults-with-Haemophilia-A-and-B.-A-British-Society-for-Haematology-Guideline.pdf>Data ostatniego dostępu: 17.09.2021
- Buckner 2018** Buckner T, Witkop M, Christine Guelcher C. et al. Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers-Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. Eur J Haematol. 2018 Jun;100(6):592-602. doi: 10.1111/ejh.13055. Epub 2018 Apr 11.

- Burke 2021** Clinical, humanistic, and economic burden of severe hemophilia B in the United States: Results from the CHES US and CHES US+ population surveys. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Mar 20;16(1):143. doi: 10.1186/s13023-021-01774-9. Dostępne online pod linkiem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743752/>. Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- 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, Chevreur 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.
- CBDR 2018** Data Summaries. Canadian Hemophilia Registry & Rare Inherited Bleeding Disorders Registry. Dostępne online pod linkiem: <https://www.fhs.mcmaster.ca/chr/data.html>. Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- CBDR 2019** Data Summaries. Canadian Hemophilia Registry & Rare Inherited Bleeding Disorders Registry. Dostępne online pod linkiem: <https://www.fhs.mcmaster.ca/chr/data.html>. Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- CDC 2021** Data & Statistics on Hemophilia. Dostępne online pod adresem: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/data.html>. Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- CHES 2017** O’Hara J, Hughes D, Camp Ch et al. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017, 12:106  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28569181> Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- ChPL Alprolix 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix Alprolix - EMEA/H/C/004142 - R/0032 dnia 23.02.2021 r.
- ChPL Idelvion 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Idelvion EMEA/H/C/003955 - R/0047 z dnia 23.02.2021 r.
- 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, albutrèpénonacog alfa. Avis de la CT du 05 octobre 2016.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 18 NOVEMBRE 2020 albutrèpénonacog alfa IDELVION 3 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable Mise à disposition d’une nouvelle présentation.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

- 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 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J09-J18>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (version 5.2021) Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 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](https://www.iqwig.de/download/G16-03_Albutrepenonacog-alfa_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- JKMS 2020** Yoon H.S, Yujin H., Kim J. Y et al. Epidemiology of Congenital Bleeding Disorders: a Nationwide Population-based Korean Study. *J Korean Med Sci.* 2020 Oct 12;35(39): e350. English. Published online Sep 24, 2020. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e350>.
- 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: 17.09.2021 r.
- Keshavarz 2020** Economic burden of hemophilia A and B: a case in Iran. *Hematology.* 2020 Dec;25(1):149-155. doi: 10.1080/16078454.2020.1741205. Dostępne online pod linkiem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249720/>. Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- Kizilocak 2019** Kizilocak H, Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* Volume 17, Issue 6 June 2019.
- Kulkarni 2017** Kulkarni R. Use of telehealth in the delivery of comprehensive care for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2018 Jan;24(1):33-42. doi: 10.1111/hae.13364. Epub 2017 Dec 5.
- Li 2021** Adult lifetime cost of hemophilia B management in the US: payer and societal perspectives from a decision analytic model. *J Med Econ* Jan-Dec 2021;24(1):363-372. doi: 10.1080/13696998.2021.1891088. Dostępne online pod linkiem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591884/>. Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- 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** MASAC Document 263. MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. Dostępne online pod adresem: <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-263-masac-recommendations-concerning-products-licensed-for-the-treatment-of-hemophilia-and-other-bleeding-disorders>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- MASAC 2021** MASAC Document 265. MASAC Guidelines for Pregnancy and Perinatal Management of Women with Inherited Bleeding Disorders and Carriers of Hemophilia A or B. Dostępne online pod adresem: <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-265-masac-guidelines-for-pregnancy-and-perinatal-management-of-women-with-inherited-bleeding-disorders-and-carriers-of-hemophilia-a-or-b>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- Medscape 2019** Medscape. Dostęp on-line pod adresem: <https://search.medscape.com/search/?q=hemophilia>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- Mordor Intelligence 2020** Hemophilia Market – Growth, Trends, Covid-19 impact, and forecasts (2021-2026). Dostępne online pod linkiem: <https://mordorintelligence.com/industry-reports/hemophilia-market>. Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 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 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- 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.
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- 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> Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- NFZ 2021** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 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: 17.09.2021 r.
- NHG 2020** Nordic Hemophilia Guidelines. January 2020. Dostęp on-line pod adresem: [www.nord-hemophilia.org](http://www.nord-hemophilia.org)  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 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: 17.09.2021 r.
- NPLH 2014** Narodowy Program Leczenia Hemofilii. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej1>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- NPLH 2017** Narodowy Program Leczenia Hemofilii. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej1>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=98879)
- Orphanet 2021** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. Dostępne online pod adresem: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf) Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- Page 2019** Page D. Comprehensive care for hemophilia and other inherited bleeding disorders. Transfus Apher Sci. 2019 Oct;58(5):565-568. doi: 10.1016/j.transci.2019.08.005. Epub 2019 Aug 6
- Peyvandi 2019** Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres.

- Haemophilia. 2019 Nov;25(6):946-952. doi: 10.1111/hae.13834. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31418967
- Rampotas 2020** Rampotas A, Desborough MJR, Raza-Burton S, Taylor S, Wilkinson A, Hall GW, Shapiro S, Curry N. A single centre retrospective study of low dose prophylaxis with extended half-life factor IX for severe haemophilia B. Haemophilia. 2020;26(2):278-281.
- 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-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 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.
- SRP 084/2020** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/209/SRP/U\\_48\\_399\\_23112020\\_s\\_84\\_Idelvion\\_albutrepenonakog%20alfa\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/209/SRP/U_48_399_23112020_s_84_Idelvion_albutrepenonakog%20alfa_w_ref_zacz.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.
- Statystyki NFZ 2021** Statystyki Narodowego Funduszu Zdrowia  
Dostęp on-line: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund>
- 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 2020** Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, Talks K, Tunstall O, Biss T; British Society for Haematology. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol. 2020; 190(5):684-695. Dostępne online pod adresem: <http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2020/10/Guidelines-on-the-use-of-prophylactic-factor-replacement-for-children-and-adults-with-Haemophilia-A-and-B.-A-British-Society-for-Haematology-Guideline..pdf>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.

- UR NFZ 2021** Uchwała Nr 11/2020/lv Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 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: 17.09.2021 r.
- WFH 2020** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
- WFH 2020a** World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019. Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1806.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 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, Urański 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 2017** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Młynarski W, Musiał J, Peregund-Pogorzelski J, Podolak-Dawidziak M, Treliński J, Undas A, Urański T, Zdziarska J, Zawilska K. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie). Part II: Guidelines on the management of

Haemophilia A and B complicated by factor VIII or IX inhibitors (2nd edition). Acta Haematologica Polonica 2017; 48(3): 137-159.

**Windyga 2020**

Windyga J. J. Zaburzenia hemostazy. J.3. Skazy krwotoczne osoczowe 3.1.2. Hemofilia B W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 1948-1949.

**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.