

**AESTIMO**

# Analiza Kliniczna

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

w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B

Wersja 1.0  
Kraków 2021

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[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.....	11
Streszczenie .....	13
ANALIZA KLINICZNA .....	30
1 Cel opracowania.....	31
2 Metodyka .....	31
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	31
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	32
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	32
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	35
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	36
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	36
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	36
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	37
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	37
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	37
2.5 Analiza statystyczna.....	37
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	39
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	46
5 Albutrepenakog alfa (rFIX-FP) w populacji dzieci < 12 lat .....	49
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	49
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	53
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	53
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	55
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	58
5.4 Ocena parametrów farmakokinetycznych.....	60
5.5 Skuteczność kliniczna.....	62
5.5.1 Epizody krwawień.....	62
5.5.2 Powodzenie leczenia .....	65
5.5.3 Odpowiedź hemostatyczna .....	66
5.5.4 Podanie okołozabiegowe rFIX-FP .....	67

5.5.5	Zużycie leku .....	68
5.5.6	Jakość życia .....	70
5.5.6.1	Ocena skuteczności w podgrupie pacjentów poddanych ocenie jakości życia .....	73
5.5.7	Faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> – badanie <i>PROLONG-9FPc</i> .....	74
5.6	Bezpieczeństwo .....	76
5.6.1	Faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> .....	77
6	Albutrepenonakog alfa (rFIX-FP) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – badania eksperymentalne .....	79
6.1	Opis metodyki włączonych badań .....	79
6.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	84
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	84
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	86
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....	88
6.4	Ocena parametrów farmakokinetycznych .....	90
6.5	Skuteczność kliniczna .....	92
6.5.1	Epizody krwawień .....	92
6.5.2	Powodzenie leczenia .....	95
6.5.3	Odpowiedź hemostatyczna .....	96
6.5.4	Podanie okołozabiegowe rFIX-FP .....	97
6.5.5	Zużycie leku .....	101
6.5.6	Faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – badanie <i>PROLONG-9FPc</i> .....	103
6.6	Bezpieczeństwo .....	106
6.6.1	Faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – badanie <i>PROLONG-9FPc</i> .....	107
7	Albutrepenonakog alfa (rFIX-FP) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – rzeczywista efektywność praktyczna .....	109
7.1	Opis metodyki włączonych badań .....	109
7.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	111
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	111
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	112
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....	114
7.4	Skuteczność kliniczna .....	115
7.4.1	Epizody krwawień .....	115

7.4.2	Zużycie leku .....	117
8	Badania oceniające długo działające preparaty (Idelvion i Alprolix) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – rzeczywista efektywność praktyczna.....	120
8.1	Badanie Rampotas 2020 .....	120
8.1.1	Opis metodyki włączonego badania .....	120
8.1.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	122
8.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	122
8.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	122
8.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	122
8.1.4	Skuteczność kliniczna .....	123
8.1.4.1	Epizody krwawień .....	123
8.1.4.2	Jakość życia .....	124
8.1.5	Bezpieczeństwo .....	125
8.2	Badanie <i>Malec 2020</i> .....	126
9	Jakościowe porównanie rFIX-FP z preparatem eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX-FC w populacji dzieci < 12 lat. ....	128
9.1	Porównanie zestawianych badań .....	128
9.2	Porównanie parametrów farmakokinetycznych .....	132
9.3	Porównanie skuteczności klinicznej.....	134
9.3.1	Epizody krwawień.....	134
9.3.2	Powodzenie leczenia .....	136
9.3.3	Odpowiedź hemostatyczna .....	137
9.3.4	Podanie okołożabiegowe rFIX-FP .....	138
9.3.5	Zużycie leku .....	138
9.3.6	Fazy wydłużone analizowanych badań.....	139
9.4	Porównanie bezpieczeństwa .....	140
10	Jakościowe porównanie rFIX-FP z preparatem eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX-FC w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) .....	142
10.1	Porównanie zestawianych badań .....	142
10.2	Porównanie parametrów farmakokinetycznych.....	148
10.3	Porównanie skuteczności klinicznej.....	152
10.3.1	Epizody krwawień .....	152

10.3.1.1	Średnioroczna częstość krwawienia (ABR) .....	152
10.3.1.2	Odsetek pacjentów bez epizodów krwawienia .....	156
10.3.2	Powodzenie leczenia .....	156
10.3.3	Podanie okołozabiegowe rFIX-FP .....	157
10.3.4	Zużycie leku .....	158
10.3.5	Fazy wydłużone analizowanych badań .....	159
10.3.5.1	Średnioroczna częstość krwawień .....	160
10.3.5.2	Zużycie leku .....	160
10.4	Porównanie bezpieczeństwa .....	161
10.4.1	Fazy wydłużone analizowanych badań .....	162
11	Porównanie pośrednie skorygowane doбором populacji rFIX-FP vs rFIX-Fc – (MAIC) .....	164
11.1	Opis metodyki .....	164
11.2	Skuteczność kliniczna – ocena rocznej częstości krwawień (ABR) .....	166
12	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	167
13	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	169
14	Badania w toku .....	171
15	Wyniki .....	173
16	Dyskusja .....	192
17	Ograniczenia .....	199
18	Wnioski końcowe .....	203
19	Załączniki .....	204
19.1	rFIX-Fc (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji dzieci .....	204
19.1.1	Opis metodyki włączonych badań .....	204
19.1.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	207
19.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	207
19.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	209
19.1.2.3	Szczegółowe charakterystyki pacjentów w uwzględnionych badaniach .....	211
19.1.2.3.1	<i>Kids B-LONG</i> .....	211
19.1.2.3.2	<i>PUPS B-LONG</i> .....	212
19.1.2.3.3	<i>B-YOND</i> .....	213
19.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....	214
19.1.4	Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej analizowanych badań .....	215

19.1.4.1	<i>Kids B-LONG</i> .....	215
19.1.4.2	<i>PUPS B-LONG</i> .....	219
19.1.4.3	<i>B-YOND</i> .....	220
19.1.5	Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa analizowanych badań .....	222
19.1.5.1	<i>Kids B-LONG</i> .....	222
19.1.5.2	<i>PUPS B-LONG</i> .....	231
19.1.5.3	<i>B-YOND</i> .....	232
19.2	rFIX-Fc (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji mieszanej (dzieci i dorośli) .....	234
19.2.1	Opis metodyki włączonych badań .....	234
19.2.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	240
19.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	240
19.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	243
19.2.2.3	Szczegółowe charakterystyki pacjentów w uwzględnionych badaniach .....	246
19.2.2.3.1	<i>B-LONG</i> .....	246
19.2.2.3.2	<i>B-YOND</i> .....	247
19.2.2.3.3	PARADIGM 7 .....	248
19.2.2.3.4	Brennan 2020 .....	248
19.2.2.3.5	Keepanasseril 2017 .....	249
19.2.2.3.6	O'Donovan 2021 .....	250
19.2.2.3.7	Shapiro 2020 .....	250
19.2.2.3.8	Shapiro 2012 .....	251
19.2.2.3.9	Shrestha 2021 .....	252
19.2.2.3.10	Sun 2021 .....	253
19.2.2.3.11	Traets 2020 .....	255
19.2.2.3.12	Wang 2018 .....	255
19.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....	255
19.2.4	Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej analizowanych badań .....	258
19.2.4.1	<i>B-LONG</i> .....	258
19.2.4.2	<i>B-YOND</i> .....	260
19.2.4.3	Brennan 2020 .....	262
19.2.4.4	Keepanasseril 2017 .....	262
19.2.4.5	O'Donovan 2021 .....	263

19.2.4.6	PARADIGM 7 .....	264
19.2.4.7	Shapiro 2012 .....	266
19.2.4.8	Shapiro 2020 .....	267
19.2.4.9	Shrestha 2021 .....	269
19.2.4.10	Sun 2021 .....	270
19.2.4.11	Traets 2020 .....	272
19.2.4.12	Wang 2018.....	273
19.2.5	Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa analizowanych badań .....	274
19.2.5.1	B-LONG .....	274
19.2.5.2	B-YOND .....	276
19.2.5.3	Keepanasseril 2017 .....	278
19.2.5.4	PARADIGM 7 .....	278
19.2.5.5	Shapiro 2012.....	278
19.2.5.6	Shapiro 2020.....	278
19.2.5.7	Sun 2021 .....	279
19.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	280
19.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....	280
19.3.2	Skala Jadad.....	285
19.3.3	Skala NICE .....	286
19.3.4	Skala NOS.....	286
19.3.5	Skala AMSTAR 2 .....	288
19.3.6	Skala EQ-5D-5L.....	295
19.3.7	Kwestionariusz HAEMO-QOL .....	296
19.3.8	Kwestionariusz HEMO-SATp .....	297
19.1	Wyniki oceny jakości badań według skali NICE.....	298
19.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych 300	
19.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	302
19.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 305	
19.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	305



19.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	306
19.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	308
19.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	310
19.8.1	Badania oceniające produkt Idelvion .....	310
19.8.1.1	PROLONG-9FP .....	310
19.8.1.2	PROLONG-9FPa .....	313
19.8.1.3	PROLONG-9FP0 .....	315
19.8.1.4	PROLONG-9FPb .....	316
19.8.1.5	PROLONG-9FPc .....	320
19.8.1.6	Hermans 2020 .....	326
19.8.1.7	Mancuso 2020a .....	328
19.8.1.8	Oldenburg 2020 .....	330
19.8.2	Badania oceniające produkt Alprolix .....	333
19.8.2.1	<i>Kids B-LONG</i> .....	333
19.8.2.2	B-YOND .....	336
19.8.2.3	<i>B-LONG</i> .....	340
19.8.2.4	PUPS B-LONG .....	344
19.8.2.5	PARADIGM-7 .....	346
19.8.2.6	Brennan 2020 .....	348
19.8.2.7	Keepanasseril 2017 .....	349
19.8.2.8	O'Donovan 2021 .....	350
19.8.2.9	Shapiro 2020 .....	353
19.8.2.10	Shapiro 2012 .....	354
19.8.2.11	Shrestha 2021 .....	357
19.8.2.12	Sun 2021 .....	358
19.8.2.13	Traets 2020 .....	360
19.8.2.14	Wang 2018 .....	362
19.8.3	Badania porównujące produkty Alprolix oraz Idelvion .....	364
19.8.3.1	Rampotas 2020 .....	364
19.8.3.2	Malec 2020 .....	366
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	368

---

Spis Tabel .....	369
Spis Wykresów .....	377
Piśmiennictwo .....	378

## Wykaz skrótów

%CV	Procentowy współczynnik zmienności (z ang. <i>Percent coefficient of variation</i> )
ABR	Roczna częstość krwawień (z ang. <i>Annualised bleeding rates</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse events</i> )
ALT	Transferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine transferase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AsBR	Roczna częstość spontanicznych krwawień (z ang. <i>Annualised spontaneous bleeding rate</i> )
AjBR	Roczna częstość krwawień do stawów (z ang. <i>Annualised joint bleeding rate</i> )
AST	Transferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate transaminase</i> )
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area under the curve</i> )
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body mass index</i> )
BU	Jednostki Bethesda (wykorzystywane w prezentacji aktywności inhibitorów ocenionej w zestawie Nijmegen-Bethesda)
CHO	Komórki jajnika chomika chińskiego (ang. <i>Chinese hamster ovary</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence interval</i> )
CL	Klirens (z ang. <i>Clearance</i> )
DNAUC	Pole pod krzywą dla znormalizowanej dawki leku (z ang. <i>Dose-normalized area under the curve</i> )
EBM	<i>Evidence based medicine</i>
EHL-FIX	Czynnik IX o wydłużonym działaniu (ang. <i>Extended half-life factor IX</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FIX	IX czynnik krzepnięcia krwi (ang. <i>Factor IX</i> )
GGN	Górna granica normy
HAV	Wirus zapalenia wątroby typu a
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu b
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu c
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard ratio</i> )
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i> )
iFIX	Przeciwciała hamujące aktywność FIX (ang. <i>FIX inhibitors</i> )
IQR	Rozstęp kwartyłowy
IR	Odzysk przyrostowy (z ang. <i>Incremental recovery</i> )
IRR	Stosunek częstości (z ang. <i>Incidence Rate Ratio</i> )

ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean difference</i> )
MRT	Średni czas utrzymywania się leku w organizmie (z ang. <i>Mean Residence Time</i> )
MZ	Ministerstwo zdrowia
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number needed to harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number needed to treat</i> )
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds ratio</i> )
pdFIX	Osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX (z ang. <i>Plasma-Derived Factor IX</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i> )
PK	Farmakokinetyka
PPL	Proponowany program lekowy
PS	Przegląd systematyczny
PT	Pełen tekst
PUP	Pacjenci wcześniej nie leczeni (ang. <i>Previously untreated patients</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized controlled trial</i> )
rFIX	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (z ang. <i>Recombinant Factor IX</i> )
rFIX-FC	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX połączony z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (Alprolix)
rFIX-FP	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX połączony z albuminą (z ang. <i>Recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin</i> ) - Idelvion
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative risk</i> )
SAEs	Poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious adverse events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard deviation</i> )
SHL-FIX	Czynnik IX o standardowym działaniu (ang. <i>Standard half-life factor IX</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w okresie leczenia (z ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
Vss	Objętość dystrybucji w stanie równowagi (z ang. <i>Volume of distribution at steady-state</i> )
WFH	Światowe stowarzyszenie na rzecz hemofilii ( <i>World Federation of Hemophilia</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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 sierocgo.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny preparatu Idelvion w populacji chorych na hemofilię typu B.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii ocenianego leku włączano badania kliniczne według schematu 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*):** eftrenonakog alfa (produkt leczniczy Alprolix) zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** 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*):**
  - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, skorygowane porównania pośrednie (MAIC), badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketin-gowe 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 eftrenonakogu alfa (produkt leczniczy Alprolix)

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały preparat Idelvion w populacji chorych z hemofilią typu B. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## Wyniki

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu: *Davis 2019*, *Mancuso 2017* oraz *Mannucci 2014*. Opracowanie te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie odnaleziono w nich badań dla preparatu Idelvion, które zostałyby opublikowane, a nie byłyby uwzględnione w niniejszej analizie. W przeglądach wykazano, że Idelvion stosowany u chorych z populacji pediatrycznej, a także w populacji osób dorosłych, charakteryzował się znacznym wydłużeniem okresu półtrwania (ponad 5-krotnie), a także zmniejszał średnioroczną częstość krwawień. Większość pojawiających się epizodów krwawień ustępowała po podaniu

pojedynczej dawki leku. Leczenie było dobrze tolerowane, a w badaniach nie stwierdzono powstawania inhibitorów zmniejszających skuteczność prowadzonej terapii. Dodatkowo w opracowaniu *Davis 2019* przeprowadzono porównanie statystyczne rFIX-FP z produktami Alprolix, BeneFIX oraz Rixubis, które wskazywało na istotne różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami, przy czym dla preparatu Idelvion ABR miało wartość niższą (co najmniej o 1,8) niż w przypadku pozostałych interwencji.

### Albutrepenonakog alfa (rFIX-FP) w populacji dzieci < 12 lat

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania albutrepenonakogu alfa (rFIX-FP, Idelvion) w populacji dzieci. W prospektywnej próbie klinicznej *PROLONG-9FP* (*Kenet 2016*) ocenie poddano 27 uprzednio leczonych chłopców z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią B ( $\leq 2$  IU/dl): 12 poniżej 6 r.ż. oraz 15 w wieku 6-11 lat, stosujących albutrepenonakog alfa przez co najmniej 12 miesięcy w zapobieganiu krwawieniom. Ponadto w opisie uwzględniono próbę *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Kenet 2020* przedstawiono wyniki fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, obejmującej 14 dzieci w wieku < 12 lat.

Włączono także dwa badania rzeczywistej praktyki klinicznej. W retrospektywnym badaniu *Oldenburger 2020* wyróżniono podgrupę 14 pacjentów w wieku < 12 lat leczonych rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni, wśród których większość (71,4%) była wcześniej leczonych, 85,7% otrzymywała rFIX-FP jako leczenie profilaktyczne, a 64,3% pacjentów wykazywała hemofilię ciężką, podczas, gdy u 35,7% miała ona charakter umiarkowany lub łagodny. Z kolei w

retrospektywnej próbie *Hermans 2020* odnaleziono szczątkowe informacje na temat 11 pacjentów pediatrycznych leczonych rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni w ośrodkach włoskich i z terenu Wielkiej Brytanii (odpowiednio 10 pacjentów i 1 chory) – nie podano szczegółowych charakterystyk wyjściowych dla tej podgrupy.

### Ocena farmakokinetyki

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

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

### Skuteczność kliniczna

**Średnioroczna częstość krwawień ogółem (ABR)** podczas profilaktyki rFIX-FP w badaniu *PROLONG-9FP* wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65; 5,13) –

odnotowano więc niemal dwukrotne zmniejszenie częstości krwawień, w porównaniu do uprzednio stosowanych FIX: 7,0 (SD: 11,89) zdarzeń/rok. Mediana rocznej częstości krwawień wyniosła jednak 3,12 (IQR: 0,91; 5,91), co było bardzo zbliżonym wynikiem do poprzednio obserwowanej: 3,0 (IQR: 1,0; 6,0).

Z kolei w badaniu *Oldenburg 2020* średnia ABR dla 3 pacjentów stosujących profilaktykę rFIX-FP co 7 dni 0,2 (SD: 0,6), a dla 4 pacjentów bez względu na częstość podawania rFIX-FP 0,8 (SD: 1,0). W podgrupie tych 4 analizowanych chorych bez względu na częstość podawania rFIX-FP podczas wcześniejszego leczenia FIX średnia ABR wynosiła 0,8 (SD: 0,6), a u 3 pacjentów leczonych wcześniej nonakogiem alfa 1,1 (SD: 0,2). Natomiast w próbie *Hermans 2020* podano, że u pacjentów w wieku ≤ 11 lat, średnia ABR (SD) zmniejszyła się z 5,6 (11,6) do 0,3 (0,5) po przejściu z terapii FIX na rFIX-FP – odnotowano także wzrost odsetka pacjentów bez krwawień ogółem, jak i krwawień spontanicznych (były one odpowiednio 1,75 i 1,1 razy wyższe).

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

Z kolei w badaniu *Hermans 2020* podano, że u pacjentów w wieku ≤ 11 lat, średnia AsBR (SD) zmniejszyła się z 0,1 (0,3) do 0,0 (0,0) po przejściu z terapii FIX na rFIX-FP.

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

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

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

**Okołozabiegowe podanie rFIX-FP:** w badaniu *PROLONG-9FP* 2 (7,4%) pacjentów miało przeprowadzony zabieg celem ekstrakcji zębów, pacjenci otrzymali przed zabiegiem pojedynczą dawkę 40-50 IU/kg rFIX-FP, nie wymagali kolejnych dawek w trakcie zabiegu, a po zabiegu wrócili do cotygodniowej profilaktyki rFIX-FP (w dawce 50-60 IU/kg) w ciągu tygodnia. U jednego pacjenta, po zabiegu zastosowano dawkę podtrzymującą rFIX-FP 32 IU/kg w piątym dniu po ekstrakcji. Po zabiegu nie odnotowano żadnych krwawień lub krwawień, a leczenie było ocenione jako dobre lub bardzo dobre. W przypadku innych 5 drobnych zabiegów nie

stosowano dodatkowych dawek leku poza prowadzoną profilaktyką. W publikacji *Negrier 2016* podano także informacje o jednym dziecku, które w ramach fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP* przeszło zabieg wycięcia zmiany barwnikowej – odpowiedź hemostatyczna na podanie okołozabiegowe rFIX-FP oceniona została jako bardzo dobra. Z kolei w publikacji *Pan-Petes 2020* odnaleziono informację na temat 9-letniego dziecka, które otrzymało rFIX-FP okołozabiegowo podczas operacji przepukliny pępkowej i obrzezania – odpowiedź hemostatyczną na podanie analizowanego leku badacze ocenili u niego jako dobrą. Łącznie w okresie przedoperacyjnym i do 14 dni po zabiegu pacjent ten otrzymał 8 dawek leku, a łączne zużycie rFIX-FP wyniosło 230,88 IU/kg (w tym 70,42 IU/kg w okresie przedoperacyjnym).

**Zużycie leku:** w badaniu *PROLONG-9FP* średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP wyniosło 47,2 IU/kg i było 2,27 razy mniejsze niż średnie tygodniowe zużycie wcześniejszych FIX (107,1 IU/kg). Natomiast w próbie *Oldenburg 2020* podano, że dawka rFIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91; n = 12) i była o około połowę mniejsza niż dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg (zakres: 57-136, n = 5) i 83,5 IU/kg (n = 1). Podobnie było w populacji pediatrycznej z badania *Hermans 2020* – średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP wynosiło 44,1 IU/kg, gdy podczas profilaktyki wcześniejszymi FIX wynosiło 106,5 IU/kg, co oznaczało 58% redukcję. 16 pacjentów z badania *PROLONG-9FP* otrzymało w ramach profilaktyki dawkę 35-50 IU/kg co tydzień, przy średniej dawce 43,8 IU/kg i średniej aktywności FIX w stanie równowagi wynoszącej 12,80%. Dla wszystkich dawek odnotowano, że 97,9% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie > 5%.



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

### Bezpieczeństwo

Łącznie w badaniu *PROLONG-9FP* odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono łącznie 48 reakcji w miejscu podania u 5 (18,5%) pacjentów i wszystkie miały łagodny charakter. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rFIX-FP. W badaniu nie odnotowano przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z innych przyczyn. W badaniu nie odnotowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 4 (14,8%) pacjentów (łącznie 6 zdarzeń),

wszystkie związane z przypadkowymi urazami i uznane za niezwiązane z leczeniem.

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

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

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

### Albutrepenonakog alfa (rFIX-FP) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – badania eksperymentalne

Poszerzoną ocenę preparatu Idelvion, opartą na badaniach oceniających populację mieszaną (dzieci oraz dorosłych), wykonano na podstawie danych z 4 badań klinicznych – *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FPb* i *PROLONG-9FPc* (faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb*). Ogółem, w badaniach tych uwzględniono odpowiednio 17, 63, 25 oraz 59 pacjentów. Średnia wieku ocenianych pacjentów w badaniu *PROLONG-9FPa* wyniosła 26,1 (zakres: 13-46) lat, podczas gdy w próbie *PROLONG-9FP0* średnia wieku wyniosła 35,0 (zakres: 15-58) lat, w próbie *PROLONG-9FPb* 33,0 (SD: 13,9) lat, natomiast w jej fazie wydłużonej *PROLONG-9FPc* 36,1 lat.

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

### Ocena farmakokinetyki

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

Wskaźnik odzysku IR oraz okres półtrwania odnotowane w badaniach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* były zbliżone do tych obserwowanych w badaniu *PROLONG-9FP*, i wyniosły

odpowiednio 1,52 i 1,27 (IU/dl)/(IU/kg) oraz 94,8 vs 101,7 godzin.

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

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

### Skuteczność kliniczna

W próbie *PROLONG-9FPa* średnia roczna liczba spontanicznych krwawień (**AsBR**) wyniosła 1,26, z kolei w badaniu *PROLONG-9FPb* podano medianę i w grupie 1 wyniosła ona 0,00 (IQR: 0,00; 0,00) dla podania co 7 i 10 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 1,00) dla podania co 14 dni oraz 0,00 (IQR: 0,00; 0,96) w grupie 2. Z kolei wartości te dla **ABR** wyniosły 4,35 w pierwszym z badań oraz 0,00 (IQR: 0,00; 1,87), 0,00 (IQR: 0,00; 1,78), 1,08 (IQR: 0,00; 2,70) i 1,58 (IQR: 0,00; 4,06) w grupie 1 (odpowiednio podania co 7, 10 i 14 dni) i grupie 2 drugiego badania. Mediany dla **ABR krwotoków do stawu** w grupie 1 badania *PROLONG-9FPb* wyniosły 0,00 (IQR: 0,00; 1,53) dla podania co 7 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 0,88) dla podania co 10 dni i 0,00 (IQR: 0,00; 1,04) dla podania co 14 dni.

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

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

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

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

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

W badaniu *PROLONG-9FPb* mediana **zużytej dawki leku** wyniosła 40 IU/kg rFIX-FP w ciągu pierwszych 26 tyg. leczenia profilaktycznego w grupie 1, oraz 40,3 IU/kg (IQR: 37,6; 50,6) w czasie leczenia profilaktycznego (po 26. tygodniu) w grupie 2. Średnia najniższej aktywności FIX po podaniu rFIX-FP (przed podaniem kolejnej dawki leku, wartość „trough”) – mierzona w 7 dniu w przypadku profilaktyki cotygodniowej (dawka 40 IU/kg) oraz w 14 dniu w profilaktyce prowadzonej co 2 tygodnie (75 IU/kg) – wyniosła odpowiednio dla tych dwóch grup profilaktyki 20 IU/dl (IQR: 17-26 IU/dl, zakres 2,5-36,2 IU/dl) oraz 12,4 IU/dl (IQR: 10-14 IU/dl, zakres 3,1-25,4 IU/dl). W próbie *PROLONG-9FPa* podano, że w czasie rutynowej profilaktyki zużycie leku wyniosło średnio 55 IU/kg, co stanowiło 63% dawki używanej podczas wcześniejszego leczenia FIX.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Santagostino 2017* oraz publikacji *Mancuso 2020a* przedstawiono informacje o **przestrzeganiu przepisanego schematu leczenia (treatment adherence)**, wśród pacjentów biorących udział

w próbie *PROLONG-9FPb*. Ogółem, pacjenci przestrzegali przepisanej dawki w 94,9% przypadków. Średni odsetek pacjentów przestrzegających zalecanego schematu leczenia wyniósł 94,7% podczas profilaktyki 7-dniowej, 90,7% podczas profilaktyki 10-dniowej oraz 97,2% w przypadku profilaktyki 14-dniowej. Ogółem, 85,7% pacjentów przestrzegało ustalonego dawkowania (odchylenia od przepisanej dawki 10% w  $\geq 80\%$  przypadków).

### Bezpieczeństwo

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

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

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

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

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

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

wlewów rFIX-FP. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, zdefiniowane jako osiągnięcie hemostazy po 1 lub 2 wlewach, wyniosło 98,0%.

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

#### rFIX-FP w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy badania obserwacyjne przedstawiające informacje o skuteczności stosowania rFIX-FP, jego zużyciu oraz przestrzeganiu zaleceń dotyczących schematu i dawkowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Hermans 2020*, *Mancuso 2020a* i *Oldenburg 2020*. W pierwszej próbie podano informacje z 23 ośrodków leczenia hemofilii z Włoch, Belgii oraz Wielkiej Brytanii, w drugiej z 3 ośrodków ze Stanów Zjednoczonych, Włoch i Niemiec, a w trzeciej z 24 ośrodków *Comprehensive Care Centers*, *Hemophilia Treatment Centers* oraz regionalnych *Hemophilia Treatment Centers* z terenu Niemiec.

łącznie w prezentowanych poniżej analizach z 3 badań dotyczących oceny skuteczności stosowania rFIX-FP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono 187 pacjentów. W żadnym z badań w kryteriach włączenia nie sprecyzowano stopnia jej ciężkości, ale w próbie *Hermans 2020* w opisie analizowanej populacji podano, że u 92,8% chorych określono ją jako ciężka, z kolei w badaniu *Oldenburg 2020* ciężka hemofilia występowała u 67,2% pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat. Pomimo, iż w badaniu *Mancuso 2020* nie sprecyzowano jednoznacznie jakiego odsetka pacjentów występowała ciężka postać hemofilii B, to uznano, że z racji przeprowadzonego w publikacji odniesienia do badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*, populacja ta była zbliżona do poszukiwanej w niniejszym raporcie. Wcześniejsze leczenie w postaci profilaktyki stosowano u 86,9% pacjentów z badania *Hermans 2020* oraz 72,8% pacjentów z populacji ogólnej i 79,1% chorych w wieku  $\geq 12$  lat próby *Oldenburg 2020*.

#### Skuteczność kliniczna

**Epizody krwawień:** w badaniu *Hermans 2020* przejście z profilaktyki FIX na terapię profilaktyczną z użyciem rFIX-FP doprowadziło do redukcji średniej ABR o 94,3% w ośrodkach z Włoch, o 93,9% w ośrodkach z Belgii i o 67,7% w ośrodkach z Wielkiej Brytanii. Podobnie było w przypadku oceny średniej AsBR. Także odsetek chorych bez krwawień ogółem, jak i brakiem krwawień spontanicznych był znacznie większy podczas terapii rFIX-FP niż z zastosowaniem wcześniejszych preparatów FIX, odpowiednio 36,4-84,1% vs 0-14,3% oraz 63,6-100% vs 22,7-50%. W próbie *Mancuso 2020a* badacze podsumowali tylko, że podczas okresu obserwacji częstość oraz liczba krwawień była niska. W badaniu *Oldenburg 2020* podano natomiast, że

średnia ABR (dla wszystkich pacjentów) podczas profilaktyki rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni wyniosła 0,3 (SD: 0,6) w porównaniu do 2,6 (SD: 2,9) podczas terapii wcześniejszymi produktami FIX. Odpowiednio wśród tych pacjentów u 81% nie stwierdzono żadnych krwawień w porównaniu do 24% (mediany wyniosły odpowiednio 0 i 1,2). Podobne obserwacje poczyniono biorąc pod uwagę profilaktykę rFIX-FP przez co najmniej 12 i 26 tygodni, odpowiednio redukcja średniej ABR z 3,3 (SD: 3,1) podczas terapii nonakogiem alfa na 0,3 (SD: 0,6) i z 2,8 (SD: 2,7) na 0,3 (SD: 0,7) (przy tym zwiększył się odsetek pacjentów bez krwawień, odpowiednio z 15% do 79% i z 19% do 81%).

**Zużycie leku:** w próbie *Hermans 2020* podano, że w okresie stosowania wcześniejszych preparatów FIX tylko 7/73 pacjentów (9,6%) otrzymywało profilaktykę raz na tydzień, ale po przejściu na terapię rFIX-FP u większości analizowanych pacjentów stwierdzono redukcję częstości podawania dawki: 61/73 (83,6%) pacjentów otrzymywało lek co 7-12 dni, 9 (12,3%) co 14 dni, a 2 (2,7%) co 15 dni. Z kolei redukcja średnich dawek stosowanej profilaktyki wyniosła w ośrodkach włoskich 54%, w ośrodkach z Belgii 71%, a w ośrodkach z Wielkiej Brytanii 59%. W przypadku tylko osób dorosłych uwzględnionych w tej próbie średnie zużycie wcześniejszego nonakogu alfa wynosiło 86,8 IU/kg/tydzień, natomiast rFIX-FP 39,7 IU/kg/tydzień, co oznaczało 54% redukcję.

Biorąc pod uwagę wszystkich 72 chorych leczonych rFIX-FP w ramach profilaktyki w próbie *Oldenburg 2020* średnia dawka wyniosła 44,2 IU/kg/tydzień (zakres: 21-91). Średnia dawka stosowanego wcześniej nonakogu alfa była przy tym prawie dwa razy większa i wynosiła 85,5 IU/kg/tydzień (dla 42 chorych; zakres: 47-136, a

średnia dawka pdFIX wynosiła 74,5 IU/kg/tydzień (dla 17 pacjentów; zakres: 18-111).

W badaniu *Mancuso 2020a* odnotowano natomiast, że w 2 spośród 3 biorących udział w próbie ośrodków wszyscy pacjenci przestrzegali zaleconego schematu leczenia. Tylko w amerykańskim ośrodku terapii hemofilii odsetek ten był niższy i wyniósł 57,1% – u 3 pacjentów stwierdzono brak zgodności z zalecaną terapią na skutek utraty ubezpieczenia (chorzy przeszli na terapię doraźną), braku możliwości refundacji analizowanej terapii w ramach ubezpieczenia oraz niewystarczającego czasu i komunikacji ze strony rodziców do motywacji dziecka do przestrzegania zaleceń lekarskich.

#### Badania oceniające długo działające preparaty (Idelvion i Alprolix) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – rzeczywista praktyka kliniczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również jednoośrodkowe, retrospektywne badanie – *Rampotas 2020*. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowych preparatów o wydłużonym działaniu (EHL-FIX, ang. *extended half-life factor IX*), podawanych z mniejszą częstością i niższych dawkach, wobec standardowego leczenia (SHL-FIX, ang. *standard half-life factor IX*). W wynikach badania przedstawiono dane odnośnie krwawień osobno dla Idelvionu oraz Alprolixu, ale porównanie tych dwóch schematów nie było celem badania (nie oceniano istotności statystycznej różnic między tymi preparatami). Badanie objęło łącznie 20 chorych: 7 (35,0%) przechodziło ze standardowego leczenia na preparat Idelvion, natomiast 13 (65,0%) na preparat Alprolix. Chorzy otrzymali oba te preparaty w dawkowaniu odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną w

UK: leki podawano we wlewie dożylnym co 7 dni; mediana dawki albutrepenonakogu alfa (Idelvion) wynosiła 20,2 IU/kg (IQR 15,38; 23,0), natomiast mediana dawki eftrenonakogu alfa 31,5 IU/kg (IQR 28,16; 38,15). Dawki te miały więc charakter niestandardowy, gdyż były niemal dwukrotnie mniejsze niż dawki obu tych preparatów stosowane w ramach analizowanych badań klinicznych – co więcej, w przeliczeniu na miesięczną dawkę pacjenci otrzymywali więc około 80 IU/kg, natomiast pacjenci otrzymujący Alprolix około 128 IU/kg.

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

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

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

Dodatkowo, odnaleziono jedną publikację (*Malec 2020*), w której przedstawione są dane dotyczące spontanicznych krwawień (z ang. *spontaneous bleeding*) oraz słabą odpowiedź na krwawienie (z ang. *poor bleeding response*) związana z produktami z czynnikiem IX o wydłużonym okresie półtrwania w wybranych ośrodkach leczenia hemofilii w USA. Ogółem, w publikacji przedstawionej w formie listu do redakcji przedstawiono dane dotyczące pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu B z 4 amerykańskich ośrodków HTC (z ang. *Hemophilia Treatment Centers*), w tym dwóch leczących zarówno osoby dorosłe jak i dzieci, jak również dwóch przeznaczonych dla dzieci. Łącznie 77 pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu B było leczonych w ośrodkach HTC, w tym 55 (77%) podawano koncentraty FIX o wydłużonym okresie półtrwania, z czego 24 (34%) otrzymywało rFIX-FP oraz 31 (44%) otrzymywało rFIX-FC, przy czym żaden pacjent nie przeszedł na terapię glikopeligowanym koncentratem FIX (z ang. *glyko-pegylated recombinant FIX*). W sumie u 13 (17%) pacjentów ze wszystkich ośrodków odnotowano spontaniczne krwawienia, niewielkie krwotoki powstałe w wyniku urazu (z ang. *minimally traumatic bleeding*) lub słabą kontrolowalne krwawienie. Nadmienić należy, że

autorzy wskazali medianę wieku tej kohorty, która wynosiła 14,5 (zakres: 1,4 – 22) lat.

### Jakościowe porównanie rFIX-FP z preparatem eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX-FC w populacji dzieci < 12 lat

Zbiorcze porównanie farmakokinetyki, a także skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania rFIX-FP w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi rFIX-FC (Alprolix) u dzieci < 12 lat wykonano na podstawie trzech badań opisujących rFIX-FP (*PROLONG-9FP*, *Hermans 2020* oraz *Oldenburg 2020*) oraz 2 prób oceniających rFIX-FC: *Kids B-LONG* oraz *PUPS B-LONG*. Dodatkowo włączono dwa badania opisujące fazy wydłużone dla prób *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*, odpowiednio *PROLONG-9FPc* i *B-YOND*.

Badania prowadzone całkowicie w populacji dzieci różniły się od siebie granicą uwzględnianego wieku – w próbie *PROLONG-9FP* oraz *Kids B-LONG* uwzględniono chorych poniżej 12 roku życia, a średni wiek wyniósł około 6-7 lat, dla ostatniego mediana 5,0 lat. Średni wiek chorych w badaniu *Oldenburg 2020* był tylko trochę niższy niż w próbie *PROLONG-9FP* (4,6 lat). Najmłodszych pacjentów uwzględniono w badaniu *PUPS B-LONG* – uwzględniono w nich chorych wcześniej nie leczonych, a mediana wieku wyniosła nieco ponad pół roku (7,2 miesięcy). W ramach badania *Hermans 2020* opisano podgrupę 11 pacjentów w wieku 0-11 lat, ale nie podano mediany wieku dla tej grupy. Opisywane badania oceniały stosunkowo duże grupy chorych, biorąc pod uwagę rzadkość występowania hemofilii typu B – uwzględniono w nich od 14-30 chorych.

Większość ocenianych badań uwzględniała uprzednio leczonych chorych, przy czym w

próbie *Oldenburg 2020* uwzględniono zarówno chorych wcześniej leczonych, jak i pacjentów nie otrzymujących wcześniejszego leczenia. Wyjątek stanowiło badanie *PUPS B-LONG* – próba była ukierunkowana na ocenę chorych wcześniej nieleczonych, i tylko tacy pacjenci zostali poddani ocenie.

### Ocena farmakokinetyki

W zakresie oceny parametrów farmakokinetycznych w porównaniu rFIX-FP z rFIX-FC odnotowano:

- Wyższą wartość odzysku przyrostowego IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: średnia 1,01 po stronie rFIX-FP, w porównaniu do 0,6-0,7 po stronie rFIX-FC
- Wydłużenie czasu półtrwania leku  $t_{1/2}$  [h]: średnio 91,4 godzin w rFIX-FP w porównaniu do maksymalnie 72 godzin w rFIX-FC
- Mniejszy klirens CL [ml/h/kg]: średnio 1,11 dla rFIX-FP w porównaniu do około 4 dla rFIX-FC
- Mniejszą objętość dystrybucji w stanie równowagi,  $V_{ss}$  [dl/kg]: 1,36 dla rFIX-FP w porównaniu do 3,00-3,73 po stronie rFIX-FC
- Wyższy średni czas pozostawania leku w organizmie, MRT [h]: 126,5 godziny dla rFIX-FP w porównaniu do 84-85 godzin dla rFIX-FC

### Skuteczność kliniczna

W porównaniu z rFIX-FC, preparat rFIX-FP charakteryzował się:

- Podobną roczną częstością spontanicznych krwawień (AsBR): mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,91) po stronie rFIX-FP oraz 0,00 po stronie rFIX-FC (IQR, zależnie od badania, od 0,00 do 1,20)



- Nieco wyższą roczną częstością krwawień do stawów: mediana 0,99 (IQR: 0,00; 2,33) po stronie rFIX-FP w porównaniu z 0,00 (IQR w zależności od badania od 0,00 do 1,10)
- Wyższą częstością krwawień ogółem (ABR): mediana 3,12 (IQR: 0,91; 5,91) po stronie preparatu rFIX-FP w porównaniu do median od 1,24 do 2,00 krwawień (IQR w zależności od badania od 0,00 do 2,49).
- Podobnym prawdopodobieństwem powodzenia leczenia (zatrzymania krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 dawek leku): 97% po stronie rFIX-FP w porównaniu do 92-97% po stronie rFIX-FC
- Mniejszym tygodniowym zużyciem leku: mediana tygodniowej dawki po stronie rFIX-FP wyniosła 47,2 (IQR: 40,6; 55,8) IU/kg, w porównaniu do median 58,0-58,6 (IQR od 52,30 do 65,10 w zależności od badania)
- W dłuższym okresie obserwacji (fazy dodatkowe *PROLONG-9FPc* oraz *B-YOND*) obserwowano podobne mediany AsBR (0,00 w próbie *PROLONG-9FPc*, 0-0,7 w próbie *B-YOND*). Podobne były także mediany ABR ogółem (odpowiednio 2,0 vs 1,1-3,7). Z kolei mediana ABR krwotoków do stawu wynosiła 0,00 dla grupy wiekowej < 6 lat badania *B-YOND*, a w próbie *PROLONG-9FPc* była większa i wynosiła 0,6, co było z kolei zbliżoną wartością do tej obserwowanej w starszej podgrupie badania *B-YOND* (0,8-0,9). Porównywalne między lekami było prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, które wyniosło w próbie *PROLONG-9FPc* 96%, a w badaniu *B-YOND* 97-98%. Zużycie leku było niższe po stronie preparatu rFIX-FP: 212,4 IU/kg w porównaniu do około 261-294 IU/kg.

### Bezpieczeństwo

W porównaniu bezpieczeństwa preparatów rFIX-FP oraz rFIX-FC obserwowano podobne częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ogólnie podobne profile bezpieczeństwa. W ramach zestawienia odnotowano:

- Podobną częstość występowania jakichkolwiek AEs: około 96% w przypadku rFIX-FP oraz od 87% do 96% w przypadku rFIX-FC
- Niższą częstością występowania AEs związanych z leczeniem (TRAEs) po stronie rFIX-FP: 0% w porównaniu z około 3-6% w badaniach oceniających rFIX-FC
- Zbliżoną, choć liczbowo nieco wyższą częstością występowania ciężkich AEs (SAEs): 14,8-29,1% po stronie rFIX-FP w porównaniu do 13-18% po stronie rFIX-FC (nie licząc odstającej od pozostałych wyników wartości niemal 70% w badaniu *PUPS B-LONG*, gdzie uwzględniono bardzo małych pacjentów, o medianie wieku około 7 miesięcy)
- Podobnie niskie ryzyko przerwania leczenia z powodu AEs (w większości przypadków 0%) oraz niskie ryzyko wytworzenia inhibitora (w większości nie odnotowano przypadków wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko stosowanemu preparatowi)

### Jakościowe porównanie rFIX-FP z preparatem eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX-FC w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych)

W zestawieniu wyników skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla preparatów Idelvion (rFIX-FP) oraz Alprolix (rFIX-FC) w populacji pacjentów obejmujących mieszane grupy dzieci i dorosłych, lub samych dorosłych wykorzystano dane z kilkunastu badań klinicznych. Ogółem, po stronie rFIX-FP dane pochodziły z prospektywnych badań jednoramiennych

prowadzonych w ramach programu *PROLONG-9*: próby *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* wraz z jej fazą wydłużoną *PROLONG-9FPc* oraz badania *PROLONG-9FP0*, a także z badań retrospektywnych: *Hermans 2020*, *Mancuso 2020a* oraz *Oldenburg 2020*. Po stronie preparatu rFIX-FC wykorzystano z kolei 4 badania prospektywne: *B-LONG* wraz z jego fazą wydłużoną *B-YOND*, badanie *PARADIGM 7* oraz badanie *Shapiro 2012*, będące małą próbą fazy 1/2a. Dodatkowo, wykorzystano również badania retrospektywne: *Brennan 2020*, *Keepanasseril 2017*, *O'Donovan 2021*, *Shapiro 2020*, *Shrestha 2021*, *Sun 2021*, *Traets 2020* oraz *Wang 2018*.

Ogółem, badania charakteryzowała duża zmienność liczby ocenianych chorych – oceniane grupy obejmowały od kilku do kilkudziesięciu pacjentów. Najmniejsze z badań uwzględnionych po stronie rFIX-FP, *PROLONG-9FPa* obejmowało 13 pacjentów, natomiast pozostałe badania były stosunkowo liczne, obejmując od 36 chorych w próbie *Mancuso 2020a* do 87 w próbie *PROLONG-9FPb*. W przypadku badań ocenianych rFIX-FC obserwowano większą zmienność liczby ocenianych pacjentów – najmniejsze badanie, *Shapiro 2012*, oceniło jedynie 10 pacjentów (po 5 w każdej z uwzględnianych grup interwencji), natomiast próby *PARADIGM 7*, *Keepanasseril 2017*, *Traets 2020* oraz *Wang 2018* oceniały po kilkunastu pacjentów, w zakresie 15-19. Pozostałe próby uwzględniały kilkudziesięciu pacjentów – od 28 w próbie *O'Donovan 2021*, do 93 w próbie *B-YOND*.

Oceniane badania różniły się okresem obserwacji leczonych pacjentów, a porównanie dodatkowo utrudnia fakt, że w badaniach często nie raportowano dokładnego okresu obserwacji. W przypadku badań ocenianych rFIX-FP, okres obserwacji wynosił od kilku miesięcy do około 2 lat. Z kolei, w badaniach po stronie preparatu

rFIX okresy obserwacji wynosiły od 6 miesięcy (*Brennan 2020*, *Keepanasseril 2017*), przez badania z okresem obserwacji około 2 lat, do długoterminowej obserwacji (do 5 lat) w badaniu *B-YOND*, stanowiącym fazę dodatkową prób *B-LONG* oraz *Kids B-LONG*. W przypadku badań, gdzie ocenę ukierunkowano głównie na określenie parametrów farmakokinetycznych (*PROLONG-9FP0*, *PARADIGM 7*, *Shapiro 2012*), analizę wykonywano po podaniu pojedynczej dawki leku.

Ogółem, średni wiek wynosił około 30 lat w badaniach oceniających rFIX-FP (średnie wartości od 25 do około 36 lat). Podobne wartości obserwowano w badaniach oceniających rFIX-FC, gdzie prezentowane średnie lub mediany wieku ogółem mieściły się w zakresie od 22 do 44 lat (w niektórych badaniach średnie lub mediany podano osobno dla populacji dzieci < 18 lat oraz dorosłych). Większość analizowanych badań uwzględniała chorych z ciężką hemofilią, a w przypadku uwzględnienia pacjentów z różną ciężkością choroby, większość (zarówno w badaniach oceniających rFIX-FP, jak i w badaniach oceniających rFIX-FC).

### Ocena farmakokinetyki

W zakresie oceny parametrów farmakokinetycznych w porównaniu rFIX-FP z rFIX-FC odnotowano:

- Wyższą wartość odzysku przyrostowego IR  $[(IU/dl)/(IU/kg)]$ : od średnio 1,08 do 1,65 po stronie rFIX-FP, w porównaniu do średnio od 0,80 do 1,02 w badaniach oceniających rFIX-Fc
- Wyższą ekspozycję na stosowany lek: średnie AUC  $[IU \times h/dl]$  od około 4192 do 8995 w badaniach oceniających rFIX-FP, do około

2200-4020 w badaniach oceniających rFIX-Fc

- Wydłużenie czasu półtrwania leku  $t_{1/2}$  [h]: średnio od około 91 do 104 godzin w rFIX-FP w porównaniu 57-85 godzin w rFIX-Fc
- Mniejszy klirens CL [ml/h/kg]: średnio w zakresie 0,73-0,87 dla rFIX-FP w porównaniu do średnio 1,78-3,20 dla rFIX-Fc
- Mniejszą objętość dystrybucji w stanie równowagi,  $V_{ss}$  [ml/kg]: od około 85 do 119 dla rFIX-FP w porównaniu do około 172-314 po stronie rFIX-Fc
- Wyższy średni czas pozostawania leku w organizmie, MRT [h]: od około 127 do 138 godzin dla rFIX-FP w porównaniu do 66-99 godzin dla rFIX-Fc

### Skuteczność kliniczna

W porównaniu z rFIX-Fc, preparat rFIX-FP charakteryzował się:

- Nieco mniejszą roczną częstością spontanicznych krwawień (AsBR): mediany w przypadku rFIX-FP wynosiły 0 krwawień, natomiast mediany po stronie rFIX-Fc od 0,40 do 0,60, natomiast średnie wartości mieściły się w zakresie od 0 do 1,26 w przypadku rFIX-FP oraz w zakresie od 0,50 do 1,10 dla rFIX-Fc.
- Nieco mniejszą roczną częstością krwawień do stawów: po stronie rFIX-FP mediany wynosiły 0, natomiast średnie częstości krwawień do stawów – od 0,92 do 1,13. Po stronie rFIX-Fc mediany wynosiły od 0 do 2, natomiast średnie od 0,20 do 5
- Podobną częstością krwawień ogółem (ABR): mediana wynosiły od 0 do 1,58 po stronie preparatu rFIX-FP w porównaniu do median zakresie od 0,50 do 3,80 po stronie rFIX-Fc; wartości średnie mieściły się po stronie rFIX-FP w zakresie od 0,2 do 4,35

zdarzeń w roku, podczas gdy po stronie rFIX-Fc analogiczny zakres wynosił od 0,30 do 9,30 zdarzeń w roku

- Podobnym odsetkiem pacjentów bez epizodów krwawienia: od 36% do 84% po stronie rFIX-FP, oraz 46% do 72% w przypadku badań oceniających rFIX-Fc
- Podobnym prawdopodobieństwem powodzenia leczenia (zatrzymania krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 dawek leku): 95-100% krwawień po stronie rFIX-FP oraz 90-97% krwawień po stronie rFIX-Fc
- Nieco mniejszym tygodniowym zużyciem leku: średnia tygodniowa dawka leku wynosiła od 29 IU/kg/tydzień do 55 IU/kg/tydzień po stronie rFIX-FP w porównaniu do median od 40,7 IU/kg/tydzień do 57,0 IU/kg/tydzień
- W dłuższym okresie obserwacji (fazy dodatkowe *PROLONG-9FPc* oraz *B-YOND*) średnia częstość spontanicznych krwawień ogólnie była niższa u chorych otrzymujących preparat rFIX-FP: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,67) po stronie rFIX-FP, oraz 0,90 (0,00; 3,00) po stronie rFIX-Fc. Również mediana ogólnie ABR była niższa po stronie rFIX-FP: 1,33 (IQR: 0,36; 4,17) vs 2,30 (IQR: 0,40; 5,20). Z kolei, częstość krwawień do stawów była zbliżona dla obu preparatów i jej mediana wyniosła 0,80 (IQR: 0,00; 2,34) u pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz 0,70 (IQR: 0,00; 3,60) u chorych otrzymujących rFIX-Fc. Miesięczne zużycie leku było zbliżone w przypadku obu preparatów i wyniosło średnio około 206 IU/kg po stronie preparatu rFIX-FP, natomiast mediana tego zużycia, prezentowana po stronie rFIX-Fc wynosiła około 211 IU/kg.

## Bezpieczeństwo

W ramach zestawienia oceny bezpieczeństwa preparatów rFIX-FP oraz rFIX-Fc odnotowano:

- Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w zakresie od 13% do 100% w badaniach oceniających rFIX-FP, w porównaniu do 50-79% w badaniach oceniających rFIX-Fc
- Niższy odsetek pacjentów z SAEs po stronie rFIX-FP: 0-3,2% vs 7,9-14,3%
- Nieco wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAEs): 0-12% po stronie rFIX-FP, w porównaniu do około 7% po stronie rFIX-Fc
- Najczęściej występujące zdarzenia: zapalenie śluzówki nosa i gardła (około 25% po stronie rFIX-FP vs 14-21% po stronie rFIX-Fc), bóle głowy (24% vs 1-7%), bóle stawów (14% vs 7-10%) oraz grypę (11% vs 0-8%).

## Porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji rFIX-FP vs rFIX-Fc – MAIC

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono publikację *Astermark 2021*, w której przedstawiono wyniki porównania dwóch preparatów stosowanych w profilaktyce hemofilii typu B: rFIX-FP oraz rFIX-Fc. Porównanie wykonano stosując metodę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect treatment comparison*), w której dopasowuje się pacjentów otrzymujących różne terapie względem wybranych charakterystyk wyjściowych, aby uzyskać jak najbardziej zbliżone populacje, w których można wtedy porównać analizowane terapie. W ramach publikacji *Astermark 2021* wykorzystano dane pacjentów biorących udział w badaniu *PROLONG-9FP*, otrzymujących rFIX-FP, do których dopasowano pacjentów z badania *B-LONG*, otrzymujących preparat rFIX-Fc.

W ramach analizy MAIC opisaną w publikacji *Astermark 2021*, populacje chorych dopasowywano względem wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów: wieku, masy ciała, liczby wcześniejszych krwawień (przed włączeniem do danego badania), oraz odsetka pacjentów rasy białej. Zarówno w podgrupie pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne, jak i wśród chorych otrzymujących wcześniej jedynie leczenie doraźne, charakterystyki wyjściowe pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz rFIX-Fc były bardzo dobrze dopasowane – po wykonaniu procedury dopasowania, charakterystyki miały identyczne wartości liczbowe.

## Skuteczność kliniczna

Wśród pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne, stosunek rocznej częstości krwawień w grupie leczonej rFIX-FP do rocznej częstości krwawień w grupie rFIX-Fc wynosił 0,85 (95% CI: 0,48; 1,49), a więc różnice nie były istotne statystycznie, co świadczyło o podobnym wpływie obu terapii na średnioroczną częstość krwawień. Podobnie, w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie jedynie w ramach podania doraźnego nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi preparatami: IRR = 0,99 (95% CI: 0,39; 2,50).

## Wnioski

Idelvion (albutrepenonakog alfa) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX o wydłużonym okresie półtrwania połączonym z rekombinowaną albuminą, którego skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo zostało udowodnione w szeregu badań klinicznych, co skutkowało umieszczeniem leku w obecnie obowiązującym programie leczenia hemofilii typu B, ale jedynie w populacji pediatrycznej, przy czym dostęp do

leczenia preparatami rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego jest utrudniony. Przejście z czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania na preparaty o wydłużonym okresie zmniejsza częstość dawkowania (możliwość podawania nawet co 21 dni), przy zachowanej kontroli krwawień. Co więcej zaobserwowano także zmniejszenie konieczności stosowania leczenia doraźnego z powodu krwawień spontanicznych, co świadczy o lepszej kontroli choroby. Idelvion charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem co inny długodziałający preparat, Alprolix, przy czym wyniki badań wskazują na nieco dłuższy czas działania preparatu Idelvion, co może przekładać się na mniejsze zużycie tego leku. Uwzględnienie preparatu w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów wymagających wdrożenia leczenia rFIX o przedłużonym działaniu 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.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

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

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 20 września 2021 r.):

- World Federation of Hemophilia World Congress: 2018 r. (wydarzenie z 2020 r. zostało odwołane);
- Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): 2018-2021 r.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Strategia uwzględniała również drugi objęty refundacją w ramach programu lekowego preparat rFIX o przedłużonym czasie działania – eftrenonakog alfa, celem oceny możliwości wykonania



prostego porównania pośredniego lub przez wspólny komparator. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	"albutrepenonacog alfa"[nm]
2	idelvion[tw]
3	albutrepenonacog[tw]
4	"rFIX-FP"
5	CSL654[tw]
6	rixFP
7	"rFIX-FP"
8	rFIXFP
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	eftrenonacog[tw]
11	Alprolix[tw]
12	rFIXFc
13	"rFIX-Fc"
14	"factor IX Fc fusion protein"[nm]
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#9 OR #15

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

Nr	Kwerendy
1	'albutrepenonacog alfa' AND [embase]/lim
2	'idelvion' AND [embase]/lim
3	'albutrepenonacog' AND [embase]/lim
4	'rix-fp' AND [embase]/lim
5	'rixfp' AND [embase]/lim
6	'rfix-fp' AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
7	'rfixfp' AND [embase]/lim
8	'csl654' AND [embase]/lim
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	'eftrenonacog' AND [embase]/lim
11	'alprolix' AND [embase]/lim
12	'rfixfc' AND [embase]/lim
13	'rfix-fc' AND [embase]/lim
14	'factor ix fc fusion protein' AND [embase]/lim
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#9 OR #15

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

Nr	Kwerendy
1	'albutrepenonacog alfa'
2	idelvion
3	albutrepenonacog
4	rFIX-FP
5	CSL654
6	rIXFP
7	rFIX-FP
8	rFIXFP
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	eftrenonacog
11	Alprolix
12	rFIXFc
13	rFIX-Fc
14	factor IX Fc fusion protein
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#9 OR #15

Wyszukiwanie przeprowadzono do 20 września 2021 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Idelvion 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. 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>eftreponakog alfa (produkt leczniczy Alprolix) zastosowany zgodnie z zalecanym w ChPL dawkowaniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>eftreponakog 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>
<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>

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

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

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

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

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały preparat Idelvion w populacji chorych z hemofilią typu B. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy [REDAKTOWANE], wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby [REDAKTOWANE] do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych

przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągle oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR). Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

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

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ogółem w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 104 opracowania wtórne, które oceniano pod kątem kryteriów przyjętych dla przeglądów systematycznych włączanych do niniejszej analizy. Wśród tych rekordów, zidentyfikowano 11 opracowań, które analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie, w analizie uwzględniono 3 opracowania: *Davis 2019*, *Mancuso 2017* oraz *Mannucci 2014*, natomiast pozostałe 8 wykluczono – szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych opracowań wtórnych, analizowanych w pełnym tekście, przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

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

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

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

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

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

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

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych oceniających preparat Idelvion.

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



Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>AsBR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,00), średnia 1,07 (SD: 2,114)</li> <li>AjBR: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,04), średnia 1,42 (SD: 2,708)</li> </ul> <p>Autorzy ocenili również różnicę w częstości krwawień pomiędzy ocenianymi preparatami rFIX, a preparatem Idelvion:</p> <p><b>BeneFIX vs Idelvion, MD (95% CI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABR: <b>2,4 (0,5; 4,2), p = 0,01</b> dla porównania dawkowania co tydzień, oraz <b>1,9 (0,0; 3,7), p = 0,05</b> dla porównania przy dawkowaniu BeneFIX 1-3 razy w tygodniu</li> <li>AsBR: <b>2,1 (0,1; 4,0), p = 0,04</b></li> <li>AjBR: 1,2 (-0,1; 2,5), p = 0,07</li> </ul> <p><b>Rixubis vs Idelvion, MD (95% CI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABR: <b>3,0 (1,4; 4,6), p &lt; 0,001</b></li> <li>AsBR: 1,2 (-0,2; 2,6), p = 0,09</li> <li>AjBR: <b>2,0 (0,8; 3,2), p = 0,001</b></li> </ul> <p><b>Alprolix vs Idelvion, MD (95% CI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABR: <b>1,8 (0,9; 2,7), p &lt; 0,001</b></li> </ul>	jego podstawie nie jest pewne; wskazuje jednak, że Idelvion jest co najmniej tak dobrą opcją terapeutyczną jak pozostałe rFIX, z trendem w kierunku lepszej efektywności tego preparatu
<p><b>Mancuso 2017</b></p> <p>cel: przedstawienie aktualnych wyników badań klinicznych nowych długodziałających</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukane bazy danych: PubMed</li> </ul> </li> </ul>	<p>Wśród uwzględnionych badań, autorzy włączyli kilka publikacji, które spełniałyby kryteria przyjęte również w niniejszej analizie, dotyczyły one badań</p>	<p>Autorzy podsumowali wyniki badań dotyczących Idelvionu w sposób opisowy.</p> <p>Badania I/II fazy obejmowały 40 chorych (mieszana populacja); czas</p>	<p>Nowe preparaty umożliwiają utrzymanie prawidłowego stężenia FIX, przy zastosowaniu mniej intensywnej profilaktyki. Analizowane</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>preparatów VIII oraz IX czynnika krzepnięcia krwi</p> <p><u>konflikt interesów</u>: przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie podano</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodatkowo przejrzano bazę danych clinicaltrials.gov</li> <li>• Nie sprecyzowano języka ani zakresu czasowego wyszukiwania</li> <li>▪ Oceniana interwencja: nowe preparaty FVIII lub FIX ( w tym Idelvion) stosowane w leczeniu hemofilii A lub B</li> <li>▪ Oceniana populacja: pacjenci z hemofilią A lub B, dorośli lub dzieci, otrzymujący wcześniejsze leczenie</li> <li>▪ Rodzaj badań: badania I/III fazy, w tym badania oceniające zastosowanie okołoperacyjne preparatów FIX</li> <li>• Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>związanych z programem badań klinicznych PROLONG-9FP. Uwzględniono publikacje opisujące badania fazy I/II/III: <i>Santagostino 2012</i> oraz <i>Martinowitz 2015</i> (badania I/II fazy), <i>Santagostino 2016</i> i <i>Kenet 2016</i> (badania III fazy), a także badanie <i>Negrier 2016</i> (dodatkowa ocena Idelvionu stosowanego jedynie w leczeniu okołoperacyjnym, nie uwzględniona w niniejszej analizie).</p> <p>Publikacja <i>Kenet 2016</i> była jedyną odnalezioną, w której ocenę Idelvionu ukierunkowano na populację pediatryczną (&lt; 12 lat)</p>	<p>półtrwania preparatu wynosił około 92-95 godzin, natomiast parametr IR wynosił 1,4-1,5; obie wartości były wyższe niż w niezmodyfikowanych preparatach FIX. Po pojedynczej dawce (25 IU/kg), stężenie „trough” FIX wyniosło 5-7 IU/dl po 7 dniach, a po 14 – 2-3 IU/dl.</p> <p>Badanie III fazy w populacji mieszanej (12-61 lat) prowadzono w populacji 63 pacjentów (<i>Santagostino 2016</i>). Czas półtrwania rFIX-FP był ponad 4-krotnie wyższy niż wcześniej stosowane FIX. U pacjentów zmieniających terapię na rFIX-FP odnotowano 100% zmniejszenie częstości krwawień do stawów, a mediana ABR wynosiła 0 w przypadku każdego z analizowanych schematów. Ogółem, 94% krwawień ustępowało po pojedynczej iniekcji rFIX-FP. Żaden z pacjentów nie wytworzył inhibitorów wobec preparatu Idelvion.</p> <p>W badaniu prowadzonym w populacji 27 dzieci 1-11 lat (<i>Kenet 2016</i>) mediana ABR również wyniosła 0, a wyniki były podobne wśród młodszych (&lt; 6 lat) i starszych dzieci. Około 89% krwawień ustępowało po podaniu pojedynczej iniekcji preparatu. Żaden z pacjentów nie wytworzył inhibitorów, a obserwowany profil bezpieczeństwa był dobry.</p>	<p>preparaty charakteryzowała również wysoka skuteczność w kontrolowaniu epizodów krwawień (80-90% ustępowało po podaniu pojedynczej dawki).</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Mannucci 2014</b></p> <p><u>cel</u>: przedstawienie aktualnych wyników badań klinicznych (I/II oraz III fazy) nowych długodziałających preparatów IX czynnika krzepnięcia krwi</p> <p><u>konflikt interesów</u>: przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie podano</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukane bazy danych: PubMed do 10 czerwca 2014 roku</li> <li>• Dodatkowo przejrano bazę danych <i>clinicaltrials.gov</i> oraz abstrakty doniesień wybranych towarzystw naukowych (World Federation of Hemophilia, <i>American Society of Hematology and International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)</li> <li>• Nie sprecyzowano restrykcji językowych</li> </ul> </li> <li>▪ Oceniana interwencja: nowe preparaty FIX ( w tym Idelvion) stosowane w leczeniu hemofilii B</li> <li>▪ Oceniana populacja: pacjenci z hemofilią B</li> <li>▪ Rodzaj badań: opisano badania I/II/III fazy, nie precyzowano szczegółów metodyki w kryteriach wyszukiwania</li> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Wśród uwzględnionych badań, w ramach oceny preparatu Idelvion (rFIX-FP) autorzy uwzględnili: badanie I fazy opisane w publikacji <i>Santagostino 2012</i> (oraz w opracowaniu <i>Santagostino 2013</i>), oraz badanie I/II fazy (<i>Martinowitz 2013</i>, <i>Martinowitz 2013a</i>)</p> <p>Wspomniano o prowadzonych badaniach w toku: NCT01496274 (opublikowane następnie w <i>Santagostino 2016</i> i włączone do niniejszej analizy), NCT02053792 (obecnie wciąż pozostające w toku) oraz NCT01662531 (opublikowane następnie w <i>Kenet 2016</i> i włączone do niniejszego opisu)</p>	<p>W badaniu przedstawiono jedynie wyniki badania opisanego w publikacji <i>Santagostino 2012</i> oraz wstępne wyniki badania I/II opublikowanego w <i>Martinowitz 2013</i></p> <p>Badanie prowadzono w populacji 25 chorych i stwierdzono (w odniesieniu do uprzednio stosowanych preparatów rFIX) około 5-krotne wydłużenie czasu półtrwania leku, około 44% wzrost odzysku przyrostowego, około 7-krotne zmniejszenie klirensu oraz liniową odpowiedź na dawkę po zastosowaniu preparatu Idelvion. Nie odnotowano reakcji alergicznych, oraz rozwoju inhibitorów, a zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem opisywano jako „łagodne”.</p> <p>W badaniu I/II fazy, po 600 dniach ekspozycji, odnotowano bardzo dobry profil bezpieczeństwa (brak ciężkich zdarzeń niepożądanych). Po 11 miesiącach leczenia, 13 chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne miało ABR 1,2, natomiast pacjenci przechodzący ze wcześniejszego schematu podania doraźnego (n = 3) mieli &gt; 80% zmniejszenie częstości krwawień. Ponadto, jedno podanie leku wystarczało do zatrzymania krwawienia w około 90% przypadków.</p>	<p>Autorzy stwierdzili, że na rynku pojawiło się kilka preparatów ze zwiększonym czasem półtrwania, co pozwoli w bardziej elastyczny sposób dostosowywać profilaktykę krwawień do indywidualnych profili pacjentów. Należy jednak prowadzić dalsze badania nad długoterminowymi efektami działania tych preparatów oraz ich bezpieczeństwem, a także badania mające na celu ocenę jakości życia pacjentów.</p>

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

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

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

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

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

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

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

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 20 września 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 678 trafień: 104 w Pubmed, 538 w Embase oraz 36 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 130 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 548 pozycje, spośród których 507 rekordów wykluczono na tym etapie – 1 był opublikowany w języku innym niż polski i angielski, 341 było doniesieniami konferencyjnymi, a 104 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 60 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, a 1 oceniało niewłaściwą interwencję.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 41 publikacji, spośród których 6 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 2 przedstawiały badania o nieprawidłowej metodyce, a 1 była opracowaniem wtórnym. Ponadto 3 publikacje wykluczono z uwagi na prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie.

Do raportu włączono więc ostatecznie 35 publikacji, opisujące pierwotne badania kliniczne, w tym:

- Serię badań prowadzonych w ramach programu PROLONG-9FP, opisanych łącznie w 11 publikacjach (na potrzeby niniejszej analizy nazwano je „*PROLONG-9FP*” bez lub z dodatkowymi oznaczeniami „0”, „a”, „b” i „c”):
  - 1 badanie opisane w 2 publikacjach, przedstawiające ocenę preparatu Idelvion (albutrepenonakog alfa, rFIX-FP) w populacji dzieci (< 12 roku życia): *PROLONG-9FP* (opisane w publikacji głównej *Kenet 2016* oraz *von Mackensen 2019*, przedstawiającej ocenę jakości życia);
  - 3 badania opisane w 4 publikacjach, oceniające Idelvion w mieszanej populacji dorosłych oraz dzieci (pacjenci ≥ 12 r. ż.): *PROLONG-9FPa* (publikacje *Martinowitz 2013*, *Martinowitz 2015*), *PROLONG-9FPb* (publikacja *Santagostino 2016*) oraz badanie *PROLONG-9FP0* (publikacja *Santagostino 2012*);
  - 1 badanie typu „*extension study*”, uwzględniające pacjentów z pozostałych badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*, opisane odpowiednio w 2 publikacjach: *Kenet 2020*, prezentującej wyniki w populacji pediatrycznej, oraz *Mancuso 2020*, przedstawiającej wyniki dla populacji mieszanej dzieci oraz dorosłych;
  - 1 analizę, uwzględniającą pacjentów z pozostałych prób *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* i *PROLONG-9FPc*, w którym oceniano okołooperacyjne podanie leku, opisaną

w 3 publikacjach: *Negrier 2016*, *Curtin 2020* (aktualizującej wyniki pierwszej publikacji) oraz *Pan-Petesch 2020*;

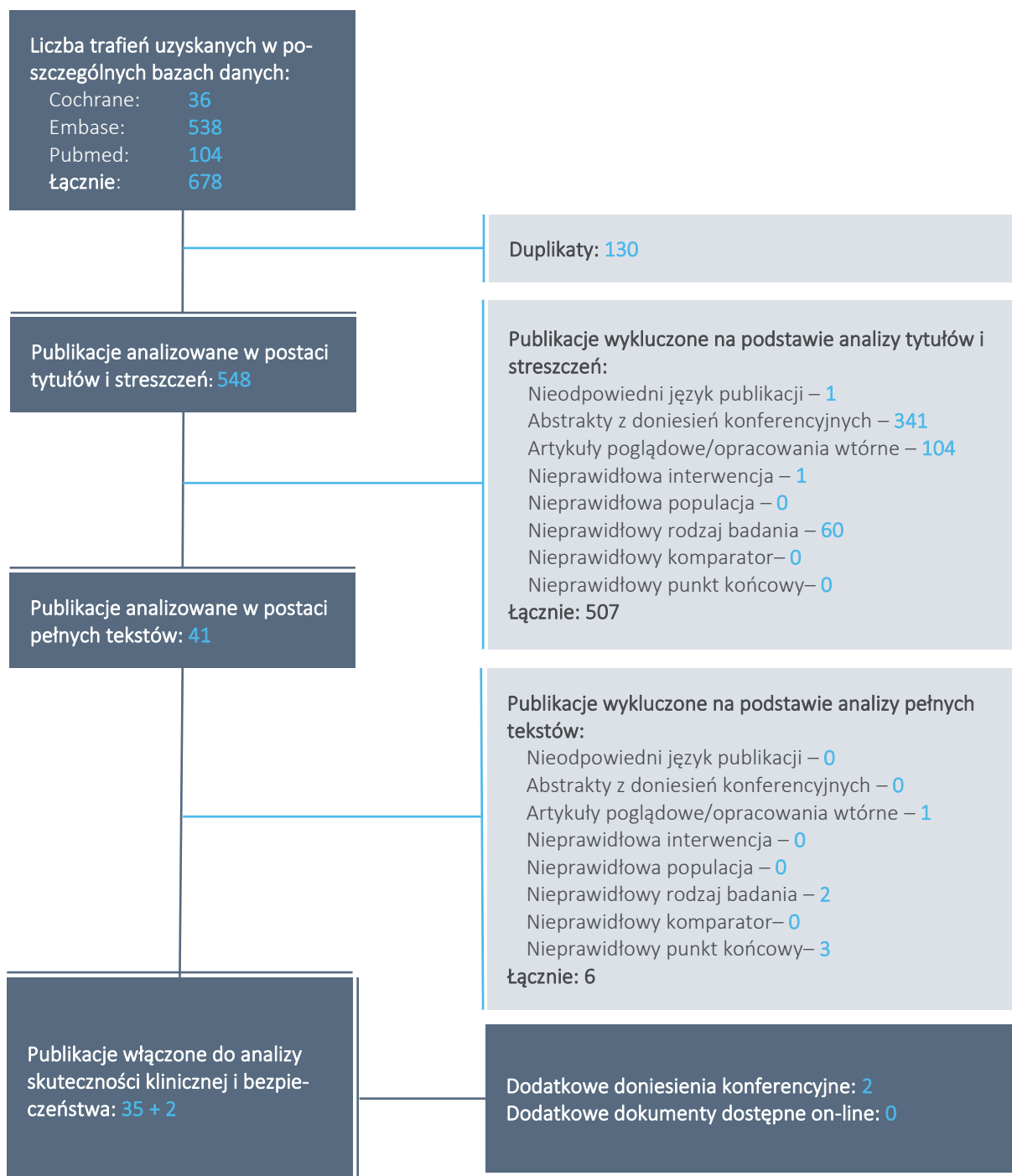
- 1 analizę opublikowaną w formie listu do redakcji, uwzględniającą pacjentów z badań oceniających populację dzieci oraz populację mieszaną dzieci/dorosłych, przedstawiającą wyniki oceny aktywności FIX w trakcie leczenia rFIX-FP (*Gill 2019*);
- 4 badania o charakterze prób prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej lub charakterze retrospektywnych analiz: *Hermans 2020*, *Malec 2020*, *Mancuso 2020a* oraz *Oldenburg 2020*;
- 1 badanie oceniające pacjentów przechodzących z wcześniejszej terapii długodziałającymi czynnikami krzepnięcia krwi na Idelvion lub Alprolix – badanie *Rampotas 2020*;
- 1 publikację przedstawiającą wyniki porównania preparatów Idelvion oraz Alprolix przy wykorzystaniu danych z badań *PROLONG-9FP* oraz *B-LONG*, porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji (MAIC) – *Astermark 2021*;
- 14 badań opisanych w 17 publikacjach, przedstawiających ocenę preparatu rFIX (eftrenonakog alfa, Alprolix), uwzględnione celem porównania preparatów Idelvion oraz Alprolix:
  - badanie *Kids B-LONG* (publikacja *Fischer 2017*);
  - badanie *B-LONG*: publikacje *Powell 2013* (główna analiza) oraz *Powell 2015* i *Shapiro 2019* (dodatkowe analizy do badania *B-LONG*);
  - próba *B-YOND* (publikacje *Pasi 2017* oraz *Pasi 2020*; badanie typu „extension study” względem prób *B-LONG* oraz *Kids B-LONG*);
  - badanie *PUPS B-LONG* (publikacja *Nolan 2021*)
  - badanie *PARADIGM 7* (publikacja *Escuriola Ettingshausen 2019*)
  - badania *Brennan 2020*, *O'Donovan 2021*, *Keepanasseril 2017*, *Shapiro 2020*, *Shapiro 2012*, *Shrestha 2021*, *Sun 2021*, *Traets 2020* oraz badanie *Wang 2018*;

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

Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych publikacji przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Stopień zgodności między analitykami podczas procesu wyszukiwania był wysoki (wskaźnik

kappa 0,91). Proces wyszukiwania na każdym etapie, wraz z liczbą wykluczonych publikacji na każdym z nich zestawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.





## 5 Albutrepenonakog alfa (rFIX-FP) w populacji dzieci < 12 lat

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania albutrepenonakogu alfa (rFIX-FP, Idelvion) w populacji dzieci. Pierwszym z nich była próba kliniczna *PROLONG-9FP*, opisana w publikacji głównej *Kenet 2016* (oraz dwóch innych – *von Mackensen 2019*, przedstawiającej ocenę jakości życia i *Gill 2019*, gdzie zamieszczono informacje na temat aktywności FIX po podaniu rFIX-FP). Ponadto włączono także próbę *PROLONG-9FPc*, zawierającą opis długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rFIX-FP w fazie wydłużonej badań klinicznych *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb* (w publikacji *Kenet 2020* zaprezentowano wyniki dla dzieci w wieku poniżej 12 lat z tej próby). Oprócz tego odnaleziono także 2 badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020*.

W próbach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc* dzieci stanowiły całą populację badania. Natomiast w badaniu *Oldenburg 2020* włączano zarówno dzieci, jak i dorosłych, ale w publikacji do niego odnaleziono szcążtkowe wyniki w podgrupie 14 dzieci w wieku 0-11 lat – rezultaty te więc oraz metodykę próby w formie skrótowej opisano w niniejszym rozdziale. Z racji tego, że w próbie tej większość (prawie 83%) analizowanej populacji stanowili chorzy w wieku  $\geq 12$  lat, szczegółowy opis jej metodyki znalazł się w rozdziale dotyczącym stosowania rFIX-FP w populacji mieszanej, czyli dzieci w wieku 12 lat lub więcej oraz osób dorosłych, w ramach oceny rzeczywistej praktyki klinicznej. Podobne podejście zastosowano także w przypadku próby *Hermans 2020*, gdzie również włączano zarówno dzieci, jak i dorosłych – odnalezione wyniki w populacji 11 dzieci w wieku 0-11 lat były szcążtkowe, a większość osób w tej próbie była w wieku  $\geq 12$  lat (73/84; 86,9%).

W badaniach *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPc* i *Hermans 2020* uwzględniono leczonych uprzednio preparatami FIX, natomiast do próby *Oldenburg 2020* włączano tak pacjentów leczonych, jak i dotychczas nieleczonych.

Badanie *PROLONG-9FP* było wielośrodową, prospektywną próbą bez randomizacji i zaślepienia, w której u pacjentów zastosowano cotygodniową profilaktykę krwawień przy użyciu preparatu rFIX-FP o wydłużonym działaniu (czynnik dziewiąty krzepnięcia krwi połączony z rekombinowaną albuminą). W jego fazie wydłużonej, przedstawionej w próbie *PROLONG-9FPc*, chorzy mogli otrzymywać również profilaktykę co 7 dni, a poza tym stosowano także schemat podania co 10 i co 14 dni. Z kolei badanie

*Oldenburg 2020* opierało się na retrospektywnej analizie kart pacjentów z 22 ośrodków *Comprehensive Care Centers*, *Hemophilia Treatment Centers* oraz regionalnych *Hemophilia Treatment Centers*. W przypadku badania *Hermans 2020* podano informacje z 23 ośrodków leczenia hemofilii z Włoch, Belgii oraz Wielkiej Brytanii na podstawie retrospektywnej analizy anonimowych istniejących kart medycznych chorych z hemofilią B z okresu między majem a sierpniem 2018 r. Badania były próbami dobrej jakości – uzyskały 7/8 lub 6/8 punktów w skali NICE. Wszystkie próby były finansowane przez CSL Behring.

Podsumowanie metodyki uwzględnionych badań zestawiono w tabeli poniżej.

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

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PROLONG-9FP (Gill 2019, Kenet 2016, von Mackensen 2019#)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej <sup>^</sup> i zaślepienia	IID	7/8	skryning: 1 miesiąc leczenie: minimum 12 miesięcy, do 18 miesięcy	27	Ocena farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa	17 w 10 krajach	CSL Behring
<i>PROLONG-9FPc (Kenet 2020 oraz Curtin 2020 i Negrier 2016*)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej <sup>**</sup> i zaślepienia (faza wydłużona do próby <i>PROLONG-9FP</i> )	IID	6/8	średni okres leczenia 37,1 (SD: 9,8) miesiąca	24 (w wieku 0-11 lat)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa	14 w 9 krajach	CSL Behring
<i>Hermans 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej <sup>^^</sup>	IVA	6/8	średnia obserwacji (SD) [tyg.]: 46,3 (34,7) we Włoszech, 19,2 (11,3) w Belgii i 29,7 (18,1) w Wielkiej Brytanii oraz 52 dla dotychczas stosowanych preparatów FIX	84 (11 w wieku 0-11 lat)	Ocena skuteczności w populacji chorych uwzględnionych w oparciu o dostępne dane z kartotek medycznych	23 (Włochy, Belgia i Wielka Brytania)	CSL Behring
<i>Oldenburg 2020</i>	Retrospektywne badanie	IVA	6/8	średnia okresu leczenia: 36,9	81 (14 w wieku 0-11 lat)	Ocena skuteczności w populacji chorych	24 (Niemcy)	CSL Behring

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
	bez grupy kontrolnej <sup>^^</sup>			tygodnia (mediana: 33; zakres: 8-89) <sup>^^^</sup>		uwzględnionych w oparciu o dostępne dane z kartotek medycznych		

\* w publikacji *Negrier 2016* odnaleziono dane na temat podania okołozabiegowego rFIX-FP u 5-letniego dziecka, które uczestniczyło w fazie wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, dotyczącej podgrupy dzieci w wieku poniżej 12 lat z tej próby, a w publikacji *Pan-Petesch 2020* na temat podania okołozabiegowego rFIX-FP u 9-letniego dziecka – w publikacji *Curtin 2020* odnaleziono medianę dawek podania okołozabiegowego rFIX-FP dla tych chorych;

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

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

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

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

# ponadto uwzględniono również publikację *Mancuso 2020a*, w której odnaleziono informacje na temat o przestrzeganiu przepisanego schematu leczenia i dawkowania z próby *PROLONG-9FP*.

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

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

Ocenę farmakokinetyczną wykonano na początku badania, po pojedynczym podaniu rFIX-FP w dawce 50 IU/kg. W ramach tej analizy oceniano odzysk przyrostowy (IR, ang. *incremental recovery*) aktywności

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

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

W badaniu *PROLONG-9FPc*, dla którego publikacja *Kenet 2020* prezentowała wyniki dla fazy wydłużonej próby *PROLONG-9FP*, średni okres leczenia w podgrupie dzieci w wieku  $< 12$  lat wynosił 37,1 (SD: 9,8) miesiąca (leczenie rFIX-FP kontynuowano przez około 30 miesięcy, aby osiągnąć minimum 100 dni ekspozycji). Próbę przeprowadzono między lutym 2014 roku, a październikiem 2018 roku – uwzględniono w niej 24 chorych w wieku 0-11 lat z 14 ośrodkach w 9 krajach. Do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy ukończyli próbę *PROLONG-9FP* lub tacy, którzy przeszli nie nagłą operację z zastosowaniem rFIX-FP (w publikacji *Kenet 2020* podano, że ostatecznie tą drogą nie włączono żadnego chorego). Głównym punktem końcowym była ocena obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX. Dodatkowo

analizowano także skuteczność stosowania rFIX-FP w różnych schematach dawkowania pod względem ABR, jak i AsBR czy ABR do stawów. Podano także informacje o zużyciu leku, jak i bezpieczeństwie.

Z kolei w próbach *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* przedstawiono ocenę częstości epizodów krwawień oraz zużycie leku.

Do skryningu w próbie *PROLONG-9FP* przystąpiło 29 pacjentów, z czego 2 (6,9%) nie spełniło kryteriów włączenia i zostało wykluczonych z dalszego badania. Pozostałych 27 chorych rozpoczęło leczenie i wszyscy ukończyli badanie. Z kolei do próby *PROLONG-9FPc* włączono 24 pacjentów, z których 1 (4,2%) chory zakończył je przedwcześnie z powodu powtarzających się krwawień w wyniku urazów (*traumatic bleeds*). W próbach *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* nie przedstawiono szczegółowych informacji o przeptywie pacjentów w opisywanej w niniejszym rozdziale podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat. Informacje o przeptywie w badaniach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc* podsumowano w tabeli poniżej.

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

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

## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W prospektywnym badaniu *PROLONG-9FP* kryteria selekcji pacjentów oparto na wytycznych Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee on Medicinal Products for Human Use – CHMP 2009*). Ogółem, w badaniu uwzględniono chłopców w wieku 0-11 lat z umiarkowaną do ciężkiej (definiowaną przez aktywności FIX na poziomie  $\leq 2$  IU/dl) hemofilią B, leczonych wcześniej produktami FIX. Szczegóły dotyczące kryteriów włączenia oraz wykluczenia w badaniu *PROLONG-9FP* przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

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

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

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

Natomiast w próbie *Hermans 2020* uwzględniono chorych z hemofilią B, którzy byli leczeni rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni w 23 ośrodkach terapii hemofilii z terenów Niemiec, Belgii i Wielkiej Brytanii. Charakterystyki wyjściowe pacjentów wskazują, że wszyscy chorzy otrzymywali wcześniejszą terapię produktami FIX (pdFIX lub rFIX [nonakog alfa]). Z kolei do badania *Oldenburg 2020* włączono retrospektywnie chorych hemofilią B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości) z wybranych niemieckich ośrodków, którzy byli leczeni rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni. Włączano tak pacjentów

nieleczonych, jak i poddanych terapii FIX, a w ostatnim przypadku uwzględnienie w analizie wymagało co najmniej 8 tygodni wcześniejszego leczenia.

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania *PROLONG-9FP* oraz podgrupy dzieci w wieku 0-11 lat z próby *Oldenburg 2020* i z tej samej kategorii wiekowej dla badania *PROLONG-9FPc* (publikacja *Kenet 2020*). W badaniu *Hermans 2020* nie podano informacji o charakterystyce pacjentów w wieku 0-11 lat.

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

Zaznaczyć trzeba, że w próbach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc* uwzględniono chorych tylko z hemofilią B umiarkowaną lub ciężką, natomiast w badaniu *Oldenburg 2020* w podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat 64,3% chorych miało ciężką postać choroby, a 35,7% umiarkowaną bądź łagodną.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań *PROLONG-9FP*, *Oldenburg 2020* i *PROLONG-9FPc*, *Idelvion* (albutrepenonakog alfa).

Parametr	<i>PROLONG-9FP</i>			<i>Oldenburg 2020</i>	<i>PROLONG-9FPc</i>
	Pacjenci < 6 r.ż. N = 12	Pacjenci w wieku 6-11 lat N = 15	Ogółem N = 27	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)
<b>Wiek [lata]</b>					
Średnia (SD)	3,2 (1,70)	8,1 (1,41)	5,9 (2,93)	4,6 (2,3); mediana 4,0 (zakres: 2,0- 10,0)	mediana 7,0 (zakres: 2-11)**

Parametr	PROLONG-9FP			Oldenburg 2020	PROLONG-9FPc
	Pacjenci < 6 r.ż. N = 12	Pacjenci w wieku 6-11 lat N = 15	Ogółem N = 27	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)
<b>Rasa, n (%)</b>					
Biała	11 (91,7%)	15 (100,0%)	26 (96,3%)	bd.	23 (95,2%)
Czarna/Afroamerykanie	1 (8,3%)	0	1 (3,7%)	bd.	1 (4,8%)
<b>Masa ciała [kg]</b>					
Średnia (SD)	16,0 (3,81)	31,4 (9,73)	24,6 (10,87)	22,6 (12,7); me- diana 16,5 (zakres: 12,0-48,7)	28,6 (14,6)
<b>Kategorie BMI<sup>^</sup>, n (%)</b>					
Niedowaga	bd.	bd.	4 (16,7%)	bd.	bd.
Waga prawidłowa	bd.	bd.	14 (58,3%)	bd.	bd.
Nadwaga	bd.	bd.	4 (16,7%)	bd.	bd.
Otyłość	bd.	bd.	2 (8,3%)	bd.	bd.
<b>Region geograficzny, n (%)</b>					
Azja Pacyficzna	0	2 (13,3%)	2 (7,4%)	bd.	0***
Europa	9 (75,0%)	11 (73,3%)	20 (74,0%)	bd.	17 (71%*)
Bliski Wschód	2 (16,7%)	2 (13,3%)	4 (14,8%)	bd.	4 (17%*)
Ameryka Północna	1 (8,3%)	0	1 (3,7%)	bd.	1 (4%*)
<b>Wcześniejszy schemat leczenia, n (%)</b>					
Podanie doraźne ( <i>on-de- mand</i> )	1 (8,3%)	2 (13,3%)	3 (11,1%)	4 (28,6%)	bd.
Profilaktyka	11 (91,7%)	13 (86,7%)	24 (88,9%)	6 (42,9%)	bd.
Nieleczeni	0	0	0	4 (28,6%)	bd.
<b>Wcześniejszy preparat FIX, n (%)</b>					
rFIX	10 (83,3%)	11 (73,3%)	21 (77,8%)	9 (64,3%) <sup>^^^</sup>	bd.
pdFIX	2 (16,7%)	4 (26,7%)	6 (22,2%)	1 (7,1%)	bd.
<b>Wcześniejszy schemat profilaktyki, n (%)</b>					
< 2 x w tyg.	1 (9,1%)	3 (23,1%)	4 (16,7%)	bd.	bd.
2 x w tyg.	8 (72,7%)	7 (53,8%)	15 (62,5%) <sup>^^</sup>	bd.	bd.
≥ 3 x w tyg.	2 (18,2%)	1 (7,7%)	3 (12,5%)	bd.	bd.
<b>Wcześniejsze tygodniowe zużycie FIX [IU/kg]</b>					
Średnia (SD)	138,7 (123,83)	80,3 (47,25)	107,1 (93,34)	bd.	bd.



Parametr	PROLONG-9FP			Oldenburg 2020	PROLONG-9FPc
	Pacjenci < 6 r.ż. N = 12	Pacjenci w wieku 6-11 lat N = 15	Ogółem N = 27	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)
<b>Przeprowadzona operacja<sup>^</sup>, n (%)</b>					
Tak	bd.	bd.	9 (33,3%)	bd.	bd.
<b>Pacjenci z krwawieniem do określonego stawu (tzw. „target joint”), n (%)</b>					
≥ 3 spontaniczne krwawienia do tego samego stawu w ciągu 6 miesięcy	2 (16,7%)	1 (6,7%)	3 (11,1%)	bd.	bd.
<b>Średnioroczna częstość krwawień ogółem (ABR)</b>					
Średnia (SD)	6,5 (9,98)	7,4 (13,56)	7,0 (11,89)	bd.	bd.
Mediana (IQR)	3,0 (1,0; 4,5)	2,0 (1,0; 6,0)	3,0 (1,0; 6,0)	bd.	bd.
<b>Średnioroczna częstość krwawień spontanicznych (AsBR)</b>					
Średnia (SD)	2,8 (5,11)	4,9 (11,74)	3,9 (9,18)	bd.	bd.
Mediana (IQR)	0,5 (0,0; 2,5)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)	bd.	bd.
<b>Konieczność zastosowania cewnika centralnego w wywiadzie, n (%)</b>					
Liczba chorych	2 (16,7%)	1 (6,7%)	3 (11,1%)	bd.	bd.
<b>Poziom aktywności fizycznej, n (%)</b>					
Niska ( <i>sedentary active</i> )	0	1 (6,6%)	1 (3,7%)	bd.	bd.
Umiarkowana ( <i>moderately active</i> )	7 (58,3%)	6 (40,0%)	13 (48,1%)	bd.	bd.
Wysoka ( <i>vigorous active</i> )	5 (41,7%)	8 (53,3%)	13 (48,1%)	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

\*\*\* 2 pacjentów zamieszkiwało Oceanię;

<sup>^</sup> dane z publikacji von Mackensen 2019;

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

<sup>^^^</sup> nonakog alfa.

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

*Oldenburg 2020* rutynową wcześniejszą profilaktykę FIX otrzymało 6 (42,9%) chorych, a podanie do-  
razne 4 (28,6%) pacjentów. Pozostałych 4 chorych nie było wcześniej leczonych.

Autorzy badania *PROLONG-9FP* podali, że pomimo uprzednio stosowanego leczenia, u chorych obser-  
wowano epizody krwawień. Ogółem średnioroczna liczba epizodów krwawień wyniosła 7,0 (SD: 11,89),  
w tym średnia częstość spontanicznych krwawień (AsBR) wyniosła 3,9 (SD: 9,18). U 3 (11,1%) pacjentów  
obecne były częste wylewy do jednego stawu (przynajmniej 3 spontaniczne krwawienia do jednego  
stawy w ciągu 6 miesięcy).

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

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

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby ba- dane – opis interwencji

W badaniu *PROLONG-9FP* interwencją stanowiło cotygodniowe podanie preparatu rFIX-FP, w ramach  
profilaktyki krwawień u chłopców do 11 roku życia, z umiarkowanie ciężką lub ciężką hemofilią typu B.  
Także w próbie *Oldenburg 2020* większość pacjentów w podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat otrzymała  
rFIX-FP w formie profilaktyki i podania cotygodniowego. Z kolei w fazie wydłużonej do badania *PRO-  
LONG-9FP*, opisaney w badaniu *PROLONG-9FPc* dzieci w wieku 0-11 lat mogły otrzymać profilaktykę rFIX-  
FP tak co tydzień, jak i co 10 i 14 dni. Natomiast w badaniu *Hermans 2020* podano, że 100% analizowa-  
nych dzieci otrzymywało rFIX-FP w formie podania profilaktycznego.

Podsumowanie interwencji zastosowanych w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis interwencji ocenianej w badaniach *PROLONG-9FP*, *Oldenburg 2020* i *PROLONG-9FPc*, *Idelvion* (albutrepenonakog alfa).

Badanie	Interwencja
<i>PROLONG-9FP</i>	<p><b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 50 IU/kg rFIX-FP</p> <p><b>Profilaktyka:</b> cotygodniowa profilaktyka rFIX-FP w dawce 35-50 IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza</p> <p>Dodatkowo, w przypadku epizodu krwawienia stosowano dodatkowe podanie rFIX-FP w dawce ustalonej indywidualnie, minimalnie 35 IU/kg</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>PROLONG-9FPc</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> Pacjenci z fazy badania zostali przydzieleni do leczenia profilaktycznego rFIX-FP w schemacie co 7 (n = 18), co 10 (n = 2) i co 14 (n = 4) dni<sup>^</sup>. W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 25-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg. Po każdym 6-miesięcznym okresie badacz mógł zmienić częstość podawania na podstawie oceny skuteczności, bezpieczeństwa i przestrzegania zaleceń przez pacjenta. Leczenie kontynuowano przez około 30 miesięcy, aby osiągnąć minimalnie 100 dni ekspozycji.</p> <p>Podanie doraźne w epizodach krwawienia następowało w dawce 35-75 IU/kg.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>Hermans 2020</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> 100% chorych otrzymywało profilaktykę rFIX-FP: 61/73<sup>^</sup> (83,6%) pacjentów otrzymywało lek co 7-12 dni, 9 (12,3%) co 14 dni, a 2 (2,7%) co 15 dni; w przypadku chorych w wieku ≤ 11 lat 9/10<sup>^^</sup> (90%) pacjentów otrzymywało lek co 7 dni lub rzadziej, w tym 3 pacjentów otrzymujących analizowaną terapię co 14-15 dni; średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP wyniosło w grupie dzieci 44,1 IU/kg</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>Oldenburg 2020</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> 85,7% chorych otrzymywało profilaktykę rFIX-FP w średniej tygodniowej dawce 45 IU/kg w postaci wlewu dożylnego (8 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 co 3,5 dnia, 1 co 9-11 dni, 1 co 12-13 dni i 1 co 14 dni); część pacjentów otrzymała także rFIX-FP jako podanie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia lub okołozabiegowo</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>

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

<sup>^^</sup> podczas wcześniejszej terapii preparatami FIX 8 (80%) tych pacjentów otrzymywało wlewy co 3-4 dni.

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

W badaniu *PROLONG-9FP* lek dostarczany był w postaci liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu, w jednorazowych fiolkach o zawartości 250, 500, 1000 lub 2000 IU. Roztwór dla dawek 250, 500 oraz 1000 IU sporządzano przy użyciu 2,5 ml wody, a dla dawki 2000 przy użyciu 5 ml wody. Lek podawano w postaci wlewu dożylnego. Na początku tej próby wszyscy pacjenci uczestniczyli w ocenie farmakokinetyki leku, którą wykonywano po pojedynczym podaniu rFIX-FP w dawce 50 IU/kg masy ciała. Następnie chorzy otrzymywali lek cotygodniowo, w ramach profilaktyki, w dawce 35-50 IU/kg masy ciała, według decyzji lekarza. Dawka leku mogła być zwiększana lub zmniejszana, w zależności od

dotychczasowej skłonności do krwawień, aktywności fizycznej oraz obserwowanej skuteczności klinicznej leczenia, przy zachowaniu tygodniowego odstępu między kolejnymi dawkami. Wszystkie epizody krwawienia występujące w czasie badania były leczone rFIX-FP. Dawka w takim leczeniu była ustalana indywidualnie na podstawie profilu pacjenta, wytycznych WFH (*World Federation of Hemophilia*) oraz lokalnych standardów postępowania, ale minimalnie musiała wynosić 35 IU/kg. Zarówno w ramach profilaktyki, jak i w podaniu w przypadku epizodu krwawienia, lek był administrowany w domu przez samego pacjenta lub jego opiekuna. Każdy epizod krwawienia (wraz z jego przyczyną – spontaniczne, porazowe lub nieznaną) był odnotowywany przez pacjenta w elektronicznym dzienniku.

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

W próbie *Oldenburg 2020* nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat stosowanej interwencji. Dla chorych w wieku 0-11 lat podano, że 85,7% chorych otrzymywało lek jako profilaktykę, zaś 14,3% pacjentów doraźnie. Średnia tygodniowa dawka rFIX-FP w ramach leczenia profilaktycznego wynosiła 45 IU/kg i większość pacjentów (67%) otrzymywało ją co 7 dni. W badaniu *Hermans 2020* autorzy zaznaczyli tylko, że większość (90%) dzieci uwzględnionych w badaniu otrzymywało analizowany lek w ramach profilaktyki co 7 dni lub rzadziej (w tym 3 pacjentów otrzymujących analizowaną terapię co 14-15 dni). średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP wyniosło w grupie dzieci 44,1 IU/kg.

## 5.4 Ocena parametrów farmakokinetycznych

W próbie *PROLONG-9FP* wszyscy pacjenci uczestniczyli w ocenie farmakokinetycznej na początku badania, po pojedynczym podaniu 50 IU/kg rFIX-FP, natomiast część pacjentów ( $n = 17$ ) miała wykonane także badanie farmakokinetyczne po podaniu 50 IU/kg dotychczas stosowanego FIX (rFIX lub pdFIX). Ogółem, rFIX stosowało uprzednio 77,8% chorych, natomiast pdFIX 22,2% chorych. Preparaty osoczopochodne mają zwykle lepszy współczynnik odzyskiwania niż preparaty rekombinowane, więc porównując rFIX-FP z grupą otrzymującą rFIX lub pdFIX zachowane jest podejście konserwatywne, gdyż lepsze wyniki pdFIX mogą zawyżać efekt w całej porównywanej grupie (*APD Idelvion 2021, Santagostino 2012*). Dzięki temu możliwe było porównanie farmakokinetyki rFIX-FP z farmakokinetyką dotychczas stosowanych preparatów FIX. Oceniano 6 parametrów farmakokinetycznych: odzysk przyrostowy (IR) czynnika krzepnięcia, pole pod krzywą stężenia od czasu (AUC), okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ), klirens (CL), objętość

dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ ), a także średni czas obecności leku w organizmie (MRT). Szczegółowe definicje poszczególnych parametrów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Wyniki oceny farmakokinetyki zebrano w tabeli poniżej. Dane prezentowano jako średnie wraz z procentowym współczynnikiem zmienności (% CV).

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

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

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

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

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

Odzysk przyrostowy (IR) określa przyrost aktywności czynnika krzepnięcia krwi w osoczu w odniesieniu do podanych jednostek czynnika, czyli wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększeniu aktywności czynnika krzepnięcia. Wyższe wartości oznaczają, że potrzeba mniejszej dawki preparatu do uzyskania poziomu aktywności czynnika IX chroniącej pacjenta przed krwawieniem. Wśród chorych

otrzymujących rFIX-FP parametr IR wyniósł 1,010 (% CV: 22,5), czyli był wyższy o ponad 36% niż w przypadku zastosowania dotychczasowych FIX: 0,738 (% CV: 26,8). Oznacza to, że preparat rFIX-FP może osiągać podobną skuteczność co preparaty FIX przy niższej dawce.

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

## 5.5 Skuteczność kliniczna

### 5.5.1 Epizody krwawień

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

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

Oceniany parametr	Ogółem (N = 27)	<6 r.ż. (N = 12)	6-11 r.ż. (N = 15)
Pacjenci z $\geq 1$ spontanicznym epizodem krwawienia, n (%)	13 (48,1%)	4 (33,3%)	9 (60,0%)
Mediana okresu leczenia (IQR)	382 (330,0; 4690,0)	356 (313,0; 373,5)	456 (361,0; 492,0)
AsBR, mediana (IQR)	0,00 (0,00; 0,91)	0,00 (0,00; 0,00)	0,78 (0,00; 1,99)
	Uprzednio: 0,0 (0,0; 2,0)	Uprzednio: 0,5 (0,0; 2,5)	Uprzednio: 0,0 (0,0; 2,0)
	Uprzednio, średnia: 3,9 (SD: 9,18)	Uprzednio, średnia: 2,8 (SD: 5,11)	Uprzednio, średnia: 3,9 (SD: 9,18)
AsBR, częstość (95% CI) <sup>^^</sup>	0,56 (0,32; 1,00)	0,09 (0,01; 0,58)	0,86 (0,49; 1,51)
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	0,99 (0,00; 2,33)	0,50 (0,00; 1,45)	1,13 (0,00; 2,36)
ABR, krwotok do stawu, częstość (95% CI) <sup>^^</sup>	1,44 (0,89; 2,33)	1,18 (0,50; 2,82)	1,60 (0,91; 2,84)
ABR ogółem, mediana (IQR)	3,12 (0,91; 5,91)	2,64 (2,00; 6,48)	3,39 (0,76; 5,91)
	Uprzednio: 3,0 (1,0; 6,0)	Uprzednio: 3,0 (1,0; 4,5)	Uprzednio: 2,0 (1,0; 6,0)
	Uprzednio, średnia: 7,0 (SD: 11,89)	Uprzednio, średnia: 6,5 (9,98)	Uprzednio, średnia: 7,4 (SD: 13,56)
ABR ogółem, częstość (95% CI) <sup>^^</sup>	3,69 (2,65; 5,13)	4,09 (2,66; 6,28)	3,44 (2,13; 5,54)

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

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

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

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

Ogólna częstość epizodów krwawienia w badaniu *PROLONG-9FP* wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65; 5,13) – odnotowano więc niemal dwukrotne zmniejszenie częstości krwawień, która przed badaniem wyniosła średnio 7,0 (SD: 11,89) zdarzeń/rok. Informacje o średniej ABR (które obliczano jako liczbę zgłoszonych zdarzeń krwawień podzieloną przez liczbę miesięcy w wyszczególnionym okresie raportowania [od 8

tygodni do 12 miesięcy], a następnie pomnożoną przez 12) dla dzieci w wieku 0-11 lat odnaleziono również w próbie *Oldenburg 2020* (przedstawiono dane dla pacjentów leczonych co najmniej 8 tygodni rFIX-FP), gdzie wynosiła ona dla 3 pacjentów stosujących profilaktykę rFIX-FP co 7 dni 0,2 (SD: 0,6), a dla 4 pacjentów bez względu na częstość podawania rFIX-FP 0,8 (SD: 1,0) (odpowiednio w tych podgrupach odnotowano po 1 i 2 chorych, u których w ogólnie nie odnotowano krwawień). W podgrupie tych 4 analizowanych chorych bez względu na częstość podawania rFIX-FP podczas wcześniejszego leczenia FIX średnia ABR wynosiła 0,8 (SD: 0,6) (u jednego z tych chorych nie odnotowano żadnych krwawień), a u 3 pacjentów leczonych wcześniej nonakogiem alfa 1,1 (SD: 0,2) (u wszystkich odnotowano krwawienia). Z kolei w badaniu *Hermans 2020* podano, że u pacjentów w wieku  $\leq 11$  lat, średnia ABR/AsBR (SD) zmniejszyła się z 5,6 (11,6)/0,1 (0,3) do 0,3 (0,5)/0,0 (0,0) po przejściu z terapii FIX na rFIX-FP – odnotowano także wzrost odsetka pacjentów bez krwawień ogółem, jak i krwawień spontanicznych (były one odpowiednio 1,75 i 1,1 razy wyższe).

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

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

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

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.



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

Wszystkie odnotowane krwawienia spontaniczne wystąpiły przynajmniej 72 godziny po ostatnio otrzymanej dawce profilaktycznej leku, z większością krwawień występujących po 144 godzinach. Tylko jeden pacjent miał dwa krwawienia do tego samego stawu, ale żaden z ocenianych pacjentów nie wytworzył tzw. „*target joint*”, czyli stawu do którego odnotowano by przynajmniej trzy krwawienia w ciągu pół roku. Ponadto u 3 (11,1%) chorych (w wieku 3, 5 oraz 6 lat), którzy wytworzyli „*target joint*” podczas wcześniejszej terapii, stan ten uległ poprawie w trakcie terapii rFIX-FP. Dwoje z tych pacjentów miało AsBR wynoszącą 0,0, natomiast u trzeciego AsBR wyniosła 0,99, bez spontanicznych krwawień do stawu „*target joint*” w ciągu 12 miesięcy w trakcie badania. U 9 (33%) pacjentów odnotowano ponadto 22 niewielkie epizody krwawienia, które nie wymagały żadnej interwencji – 12 z nich to były krwotoki z nosa, natomiast pozostałe 10 było niewielkimi krwotokami do mięśni lub stawów.

### 5.5.2 Powodzenie leczenia

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

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

Oceniany parametr	Ogółem (N = 27)	<6 r.ż. (N = 12)	6-11 r.ż. (N = 15)
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	23 (85,2%*)	11 (91,7%*)	12 (80,0%*)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	106	45	61

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość epizodów krwawień ustępowała już po podaniu 1 iniekcji rFIX-FP (88,7%), natomiast więcej niż 2 iniekcje potrzebne były w 2,8% epizodów. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, zdefiniowane jako zatrzymanie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rFIX-FP było wysokie i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0; 99,0) – ponieważ dolna granica przedziału ufności wynosiła więcej niż 80%, uznano powodzenie leczenia preparatu rFIX-FP za istotny wynik. Wśród dzieci poniżej 6 r. ż. wszystkie epizody krwawienia zostały zatrzymane przy pomocy 1 lub 2 dawek leku, natomiast wśród dzieci starszych prawdopodobieństwo powodzenia leczenia wyniosło 95,1% (86,7%; 98,3%).

### 5.5.3 Odpowiedź hemostatyczna

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

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

- odpowiedź słaba lub jej brak – brak poprawy, lub pogorszenie po około 24 godzinach od podania pierwszej dawki leku, z koniecznością zastosowania innych produktów FIX lub osocza, by uzyskać hemostazę.

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

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

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

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

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

#### 5.5.4 Podanie okołozabiegowe rFIX-FP

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

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

Dodatkowo w publikacji *Negrier 2016* podano informacje o jednym dziecku, które w ramach fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, opisanej w badaniu *PROLONG-9FPc* w wieku 5 lat przeszło zabieg wycięcia zmiany barwnikowej. Odpowiedź hemostatyczną na podanie okołozabiegowe rFIX-FP badacze ocenili u niego jako bardzo dobrą. W publikacji *Curtin 2020* podano, że mediana dawki okołozabiegowej (przed, w trakcie i okresie pooperacyjnym) u tego pacjenta wyniosła 192,5 IU/kg. Z kolei w publikacji *Pan-Petesch 2020* odnaleziono informację na temat 9-letniego dziecka, które otrzymało rFIX-FP okołozabiegowo podczas operacji przepukliny pępkowej i obrzezania – odpowiedź hemostatyczną na podanie analizowanego leku badacze ocenili u niego jako dobrą. Łącznie w okresie przedoperacyjnym i do 14 dni po zabiegu pacjent ten otrzymał 8 dawek leku, a łączne zużycie rFIX-FP wyniosło 230,88 IU/kg (w tym 70,42 IU/kg w okresie przedoperacyjnym).

### 5.5.5 Zużycie leku

W trakcie badania *PROLONG-9FP* uczestnicy utrzymywali przepisany cotygodniowy schemat leczenia bez zmian odstępu między kolejnymi dawkami. Średnie tygodniowe zużycie leku wyniosło 47 IU/kg (w doniesieniu *Escobar 2017* przedstawiono dokładniejszą wartość, 47,2 IU/kg) i było ponad dwukrotnie (2,27 razy) mniejsze niż średnie tygodniowe zużycie odnotowane w przypadku wcześniej stosowanych FIX (107,1 IU/kg). Mediana tygodniowego zużycia rFIX-FP wyniosła 47,2 (IQR: 40,6; 55,8) IU/kg. Dla wcześniejszego zużycia rFIX-FP (*Escobar 2017*) oraz FIX przedstawiono również dane w podziale na grupy wiekowe pacjentów – wśród chorych < 6 r. ż. zużycie FIX było 1,7 razy wyższe niż u chorych w wieku 6-11 lat: 138,7 (SD: 123,83) vs 80,3 (SD: 47,25), przy czym zużycie rFIX-FP utrzymywało się na podobnym poziomie: 49,1 vs 45,6 IU/kg.

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

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

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

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

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

Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Santagostino 2017*, a także publikacji *Mancuso 2020a* przedstawiono informacje o przestrzeganiu przepisanej terapii (*treatment adherence*) przez pacjentów biorących udział w badaniu *PROLONG-9FP* – ogółem było ono wysokie (97,9% [SD: 3,78]) i zbliżone w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku (dla dzieci w wieku < 6 lat wyniosło 97,3% [SD: 4,80], a dla dzieci w wieku 6-11 lat 98,3% [SD: 2,82]).

Z kolei w próbie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej *Oldenburg 2020* podano tylko, że w podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat średnia tygodniowa dawka rFIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91; n = 12). Zużycie to było o około połowę mniejsze niż dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg (zakres: 57-136, n = 5) i 83,5 IU/kg (n = 1). Biorąc pod uwagę tylko pacjentów z danymi dla zużycia wcześniejszych FIX (n = 6) było podobnie: średnia tygodniowa dawka rFIX-FP wyniosła 51,1 IU/kg względem 92,4 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX. Podobnie było w populacji pediatrycznej z badania *Hermans 2020* – średnie tygodniowe zużycie

rFIX-FP wynosiło 44,1 IU/kg, gdy podczas profilaktyki wcześniejszymi FIX wynosiło 106,5 IU/kg, co oznaczało 58% redukcję.

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

Tabela 18. Średnie tygodniowe zużycie leku, rFIX-FP vs FIX, badania *PROLONG-9FP*, *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020*.

Badanie	Oceniany parametr	rFIX-FP	Wcześniejszy FIX
<i>PROLONG-9FP</i>	Średnie tygodniowe zużycie leku (SD) [IU/kg]	47,2 (bd.) Mediana: 47,2 (IQR: 40,6; 55,8)	107,1 (93,34) – ogółem 138,7 (123,83) – < 6 r. ż. 80,3 (47,25) – 6-11 lat
<i>Hermans 2020</i>	Średnie tygodniowe zużycie leku [IU/kg]	44,1	106,5 – FIX
<i>Oldenburg 2020</i>	Średnie tygodniowe zużycie leku (zakres) [IU/kg]^	45,0 (29-91)	94,2 (57-136) – rFIX 83,5 – pdFIX

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

### 5.5.6 Jakość życia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



analizowanego leku (raz na tydzień). Najniższy odsetek odpowiadających występował w przypadku oceny ośrodka prowadzącego terapię.

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

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

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

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

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

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

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

Dane wskazują, że po zastosowaniu profilaktyki rFIX-FP odsetek chorych nieopuszczających dni w szkole z powodu hemofilii w ciągu 30 dni przed wykonaniem oceny był wyższy niż na początku próby, odpowiednio 94,1% vs 70,6%. Podobnie, na końcu badania 94,1% opiekunów nie opuściło dnia pracy z powodu opieki nad chorymi w porównaniu do 82,4% takich osób na początku badania. Ogółem, większość

pacjentów (94,1%) utrzymała lub poprawiła poziom aktywności fizycznej w odniesieniu do wartości wyjściowych. Obserwowano również zmniejszenie średniej liczby epizodów ABR i AsBR.

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

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

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

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

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

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

U dwóch pacjentów łącznie stwierdzono trzy przypadki krwawienia do określonego stawu (tzw. „*target joint*”). U jednego nastąpiło ono podczas stosowania schematu podań co 10 dni, a pacjent doświadczył 10 epizodów krwawień do stawu łokciowego w ciągu 6 miesięcy (wcześniej u pacjenta wystąpił krwotok

pourazowy do tego stawu). Po zmianie schematu na podania rFIX-FP co 7 dni wystąpiło u niego 3 razy krwawienie do stawu skokowego w ciągu 4,5 miesiąca, które nastąpiło po krwawieniu spontanicznym. U drugiego chorego stwierdzono 3 epizody krwawienia do stawu kolanowego podczas 4 miesięcy (poprzedzał je krwotok pourazowy). U obu pacjentów podczas dalszej profilaktyki rFIX-FP w schemacie co 7 lub 10 dni doszło do ustąpienia opisywanych krwawień, a więc zredukowania liczby spontanicznych epizodów do tego stawu do  $\leq 2$  podczas kolejnych 12 miesięcy.

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

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

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

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

Parametr	Podanie co 7 dni (n = 21)	Podanie co 10 dni (n = 8)	Podanie co 14 dni (n = 8)
Liczba wlewów/pacjenta/miesiąc	4,6 (0,4)	3,4 (0,3)	2,6 (0,3)

łącznie w fazie wydłużonej próby *PROLONG-9FP* podano 3269 dawek rFIX-FP w ramach leczenia profilaktycznego. Biorąc pod uwagę jedynie tę formę podania największe miesięczne zużycie rFIX-FP dotyczyło schematu co tydzień, a najmniejsze co 14 dni, odpowiednio 212,4 (SD: 34,4) IU/kg/miesiąc i 154,5 (SD: 11,3) IU/kg/miesiąc. Średnia liczba dawek na pacjenta na rok wyniosła 43,7 (SD: 9,6), a średnia liczba dni ekspozycji 155,0 (SD: 55,2). Mediana dawki całkowitej/wlew w profilaktycznym podaniu co 7 dni wynosiła 49 IU/kg, co 10 dni 74,0 IU/kg, a co 14 dni 73,7 IU/kg.

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

## 5.6 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oceniano wśród wszystkich 27 chorych uwzględnionych w badaniu *PROLONG-9FP* – wyniki dotyczące liczby odnotowanych epizodów danego AE oraz liczby i odsetka chorych, u których wystąpiły zestawiono w tabeli poniżej. W badaniach *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie stosowania rFIX-FP.

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

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

Zdarzenie niepożądane	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%) N = 27
Kaszel <sup>^</sup>	4	4 (14,8%)
Zapalenie oskrzeli <sup>^</sup>	4	3 (11,1%)
Zakażenia ucha <sup>^</sup>	4	3 (11,1%)
Zakażenia przewodu pokarmowego <sup>^</sup>	3	3 (11,1%)

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

Łącznie odnotowano 152 zdarzenia niepożądane występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*) u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono łącznie 48 reakcji w miejscu podania u 5 (18,5%) pacjentów i wszystkie miały łagodny charakter. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rFIX-FP. W badaniu nie odnotowano przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z innych przyczyn. Nie odnotowano również zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu.

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

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

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

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

W publikacji *Kenet 2020* opisano bezpieczeństwo stosowania rFIX-FP z badania *PROLONG-9FPc* w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat, co stanowiło fazę wydłużoną badania *PROLONG-9FP*. W czasie jej trwania

nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX, a także przeciwciał przeciw rFIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego. Łącznie u 23 pacjentów (95,8% analizowanej populacji) zgłoszono 215 zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*). Większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a żadne z nich nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Wśród najczęściej występujących można wyróżnić: gorączkę (15 zdarzeń u 10 pacjentów), zapalenie śluzówki nosa i gardła (15 zdarzeń u 8 pacjentów), ból stawów (10 zdarzeń u 6 pacjentów) oraz ból głowy (9 zdarzeń u 5 pacjentów).

Ciężkie AEs odnotowano u 7 pacjentów (29,1%) – wśród 14 zdarzeń 4 oceniono jako łagodne, 3 jako umiarkowane, a 7 uznano za poważne, ale żadne nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Wszystkie SAEs wymagały hospitalizacji. Obejmowały one: uraz głowy (4 zdarzenia), niedokrwistość (2 zdarzenia) i 1 przypadek ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, hemartroza stwierdzona dzień po wykonaniu artrocentezy prawego kolana (związany z nią poważny epizod krwawienia leczono 4 dawkami rFIX-FP, a skuteczność hemostatyczna uznano za doskonałą [*excellent*] – krwawienie to zostało włączone do oceny stosowania rFIX-FP w ramach podania okołozabiegowego), uszkodzenie mięśni (*muscle injury*), krwimocz, ból stawów, zagrażający życiu krwiak zewnątrzoponowy z powodu upadku, ropień szczęki i krwawienie z nosa. Nie stwierdzono reakcji anafilaktycznych ani zdarzeń zakrzepowozatorowych.

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

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

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

## 6 Albutrepenonakog alfa (rFIX-FP) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – badania eksperymentalne

### 6.1 Opis metodyki włączonych badań

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rFIX-FP z dostępnych badań klinicznych oceniających ten lek w populacji mieszanej, czyli obejmującej zarówno dzieci w wieku 12 lat lub więcej, jak i osoby dorosłe.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 badania przedstawiające taką analizę: próbę *PROLONG-9FP0* (*Santagostino 2012*), badanie *PROLONG-9FPa* (publikacje *Martinowitz 2013* i *Martinowitz 2015*), próbę *PROLONG-9FPb* (publikacja *Santagostino 2016* oraz dodatkowa *Gill 2019*, przedstawiająca wyniki oceny aktywności FIX w trakcie leczenia rFIX-FP), w której leczenie kontynuowało część chorych z próby *PROLONG-9FPa*, a także próbę *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Mancuso 2020* opisano fazę wydłużoną do badania *PROLONG-9FPb* w podgrupie dzieci w wieku 12 lat lub więcej oraz osób dorosłych. Dodatkowo w niniejszym rozdziale opisano także publikację *Curtin 2020* (aktualizującą dane z publikacji *Negrier 2016*), w której przedstawiono informacje na temat podania okołozabiegowego rFIX-FP w populacji mieszanej, która uwzględniła zarówno dzieci, jak i dorosłych (a więc populację mieszaną) z badań *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc* (dodatkowo włączono również publikację *Pan-Pettesch 2020*, której celem było szczegółowe opisanie nowych przypadków podania okołozabiegowego rFIX-FP, względem tych opisanych już w publikacji *Negrier 2016*, a z której zaprezentowano tylko zbiorcze dane o wszystkich analizowanych zabiegach, których nie podano w publikacji *Curtin 2020*).

Wszystkie spośród odnalezionych badań przeprowadzono w ramach programu badawczego *PROLONG-9FP*. Próba *PROLONG-9FPa* była prospektywnym badaniem I/II fazy, bez randomizacji oraz zaślepienia, z dwoma grupami (porównanie rutynowej profilaktyki ze schematem podania doraźnego) – w publikacji *Martinowitz 2013* przedstawiono opis metodyki oraz, szczerzątkowo, wstępne wyniki oceny farmakokinetyki oraz skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast późniejsza publikacja prezentuje ostateczne wyniki badania (w niniejszej analizie przedstawiono końcowe wyniki właśnie z tej publikacji, *Martinowitz 2015*). Badanie *PROLONG-9FPb* opisane w publikacji *Santagostino 2016* było prospektywnym, wielośrodkowym badaniem bez randomizacji 3 fazy, gdzie oceniano dwie grupy pacjentów: otrzymujących terapię profilaktyczną oraz terapię doraźną (*on-demand treatment*). W publikacji *Martinowitz 2013* zaznaczono, że pacjenci, którzy ukończyli próbę *PROLONG-9FPa* będą włączeni do próby *PROLONG-9FPb* (NCT01496274), stąd wiadomo, że 15 chorych z pierwszego badania wzięło również udział w próbie

opisanej w publikacji *Santagostino 2016*. Próba *PROLONG-9FP0*, opisana w publikacji *Santagostino 2012*, była wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem I fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia, które miało na celu ocenę efektu zwiększenia dawki rFIX-FP na parametry farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo (ang. *dose-escalation study*) tego leku. Z kolei w próbie *PROLONG-9FPc* uwzględniono tak pacjentów z badania *PROLONG-9FPb*, jak i chorych, którzy przeszli operację z zastosowaniem rFIX-FP, a następnie otrzymali profilaktykę rFIX-FP (badacze podali, że w taki sposób włączono 7 chorych, których opisano także w publikacjach *Negrier 2016* i *Curtin 2020*).

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

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

Tabela 26 Charakterystyka metodyki badań klinicznych w populacji mieszanej; Idelvion (albutrepenonakog alfa).

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PROLONG-9FPa (Martinowitz 2013, Martinowitz 2015)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez zaślepienia	IID	6/8	<u>Skryning:</u> do 30 dni <u>Ocena farmakokinetyczna:</u> 10-14 dni <u>Okres leczenia:</u> do 44 tygodni ( do 20 tyg. dla grupy podania doraźnego, do 44 tyg. dla profilaktyki)	17	Ocena farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa	2 w 2 krajach (Izrael oraz Bułgaria)	CSL Behring
<i>PROLONG-9FPb (Santagostino 2016 i Gill 2019 oraz Curtin 2020**)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji i zaślepienia	IID	6/8	<u>skryning:</u> 1 miesiąc <u>leczenie:</u> minimum 12 miesięcy, do 27 miesięcy ocena farmakokinetyki: 14 dni <sup>^</sup>	63	Ocena farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa	32 ośrodki w 10 krajach	CSL Behring
<i>PROLONG-9FP0 (Santagostino 2012)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji i zaślepienia	IID	6/8	<u>Ocena farmakokinetyczna:</u> po pojedynczym podaniu <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> po 28 dniach	25	Ocena farmakokinetyki oraz bezpieczeństwa	16 ośrodków w 6 krajach	CSL Behring
<i>PROLONG-9FPc (Man-cuso 2020)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji,	IID	6/8	<u>Średni okres leczenia:</u> 35,9 (SD: 11,04, mediana: 36,8, zakres:	59	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa	29 ośrodków w 12 krajach	CSL Behring



Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
oraz <i>Curtin 2020</i> )	bez grupy kontrolnej* i zaślepienia (faza wydłużona do próby <i>PROLONG-9FPb</i> )			7-49) miesiąca (pacjenci byli leczeni między lutym 2014 r. a czerwcem 2018 r.)				

- <sup>^</sup> u pacjentów, u których nie wykonano oceny farmakokinetyki w poprzednich badaniach;
- \* w badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak wyniki przedstawiono osobno dla poszczególnych schematów podania (co 7, 10, 14 i 21 dni) stosowanych w próbie;
- \*\* ponadto uwzględniono również publikację *Mancuso 2020a*, w której odnaleziono informacje na temat o przestrzeganiu przepisane go schematu leczenia i dawkowania z próby *PROLONG-9FPb*.

Wszystkie uwzględnione próby kliniczne były wieloośrodkowymi, prospektywnymi badaniami bez randomizacji i zaślepienia. W dwóch (*PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*) wyróżniono różne grupy, w których porównywano rutynowe podanie profilaktyczne rFIX-FP z postępowaniem doraźnym – w poszerzonej analizie uwzględniano jedynie rutynową profilaktykę, więc wyniki dodatkowych grup nie zostały przedstawione (ocenę farmakokinetyki przedstawiono jednak dla całej analizowanej grupy). Z kolei w próbie *PROLONG-9FP0* nie wprowadzono formalnej grupy kontrolnej, ale parametry farmakokinetyczne rFIX-FP zostały porównane z wynikami oceny farmakokinetycznej wcześniej stosowanych preparatów (pdFIX lub rFIX), wraz z oceną istotności statystycznej różnic. Również w próbie *PROLONG-9FPc* nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak wyniki przedstawiono osobno dla poszczególnych schematów podania (co 7, 10, 14 i 21 dni) stosowanych w próbie. Wszystkie badania były finansowane przez firmę CSL Behring.

Wielkość próby w badaniach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* określono w oparciu o wytyczne agencji regulujących leki, biorąc pod uwagę charakter choroby. Badania *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* składały się z kilku faz. W próbie *PROLONG-9FPa* pacjentów poddano skryningowi, który trwał do 30 dni, a następnie pacjenci poddawani byli ocenie farmakokinetycznej rFIX-FP w okresie 10-14 dni. Potem następowała faza właściwego leczenia (profilaktyka lub leczenie w schemacie doraźnym), trwająca 3-5 miesięcy, z możliwością wydłużenia do 11 miesięcy w celu zapewnienia pacjentom leczenia przed włączeniem ich do kolejnych badań rFIX-FP. Podobny schemat miało badanie *PROLONG-9FPb* – na początku był 30-dniowy okres skryningu, po którym następowała 14-dniowa faza oceny farmakokinetycznej. Następnie chorzy otrzymywali leczenie przez około 12 miesięcy. Założono, że badanie będzie kompletne, gdy 50 pacjentów uzyska czas ekspozycji na rFIX-FP przynajmniej 50 dni, włączając w to czas leczenia podczas wcześniejszych badań – jednakże, okres leczenia został wydłużony do 27 miesięcy, aby umożliwić ciągłość leczenia pacjentom uwzględnianych w kolejnym badaniu. Leczenie prowadzono jako

cotygodniową profilaktykę lub postępowanie doraźne do 26 tygodnia – po tym okresie, pacjenci z grupy profilaktyki mogli mieć zmienioną częstotliwość podawania leku – podanie co 10 dni, co 14 dni lub mogli pozostać na dotychczasowym, cotygodniowym schemacie (grupa 1). Z kolei pacjenci z grupy postępowania doraźnego, po 26 tygodniu przechodzili na leczenie profilaktyczne, z cotygodniowym podaniem leku (grupa 2). W próbie *PROLONG-9FP0* generalnie oceniano farmakokinetykę po pojedynczym podaniu leku oraz bezpieczeństwo w okresie do 28 dni po podaniu (szczegóły schematu dawkowania oraz dokładne zasady podawania leku przedstawiono w rozdziale opisującym procedury stosowane w badaniu). W badaniu *PROLONG-9FPc*, a dokładniej w jego części dotyczącej populacji mieszanej dzieci i dorosłych, przedstawiono wyniki fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FPb*, do której włączono 59 pacjentów, leczonych między lutym 2014 r. a czerwcem 2018 r. Badanie zaprojektowano tak, by pacjenci zostali poddani około 100 dni ekspozycji, zgodnie z wymogami EMA.

Głównym celem badania *PROLONG-9FPa* była ocena bezpieczeństwa rFIX-FP podawanego w profilaktyce, lub doraźnie w przypadku wystąpienia krwawień. Dodatkowo, oceniono również farmakokinetykę rFIX-FP (25 IU/kg w okresie leczenia 10-14 dni), oraz skuteczność kliniczną profilaktyki. Z kolei w próbie *PROLONG-9FPb* głównym celem była ocena skuteczności terapii – w zakresie zapobiegania epizodom krwawień, podczas profilaktyki w porównaniu do postępowania doraźnego, a także ocena bezpieczeństwa w kontekście występowania przeciwciał zmniejszających aktywność FIX. Dodatkowymi punktami końcowymi w badaniu była ocena parametrów farmakokinetycznych, ocena hemostazy podczas terapii rFIX-FP, a także ocena ogólna bezpieczeństwa. Głównym celem próby *PROLONG-9FP0* była ocena bezpieczeństwa dożylnego podania rFIX-FP. Dodatkowo, w badaniu oceniono parametry farmakokinetyczne po pojedynczym podaniu 25, 50 lub 75 IU/kg rFIX-FP, w porównaniu do farmakokinetyki wcześniej stosowanych produktów FIX (pdFIX lub rFIX), ocenionej po pojedynczym podaniu 50 IU/kg. Ocenę w każdym z badań przeprowadzono wśród pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Natomiast głównym punktem końcowym badania *PROLONG-9FPc* była ocena obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX (w postaci łącznej liczby pacjentów, u których je stwierdzono w ciągu około 4 lat badania). Dodatkowo analizowano także skuteczność stosowania rFIX-FP w różnych schematach dawkowania (co 7, 10, 14 i 21 dni) pod względem ABR, jak i AsBR. Podano także informacje o zużyciu leku, jak i bezpieczeństwie.

W tabeli poniżej podsumowano przepływ chorych w analizowanych badaniach.

Tabela 27. Przepływ chorych w badaniach klinicznych prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenakog alfa).

Badanie	Przepływ chorych w badaniu
<i>PROLONG-9FPa</i>	Skriningowi poddano 17 pacjentów i wszyscy zostali włączeni do badania: 13 (76,5%) do grupy z profilaktyką oraz 4 (23,5%) do grupy podania doraźnego. Dwóch (11,8%) pacjentów nie uczestniczyło w ocenie farmakokinetyki, gdyż była ona wykonana w ramach poprzednich badań (dla rFIX-FP). W grupie otrzymującej leczenie doraźne dwóch (50%) pacjentów przerwało leczenie z powodu przejścia do badania 3 fazy – zostali uwzględnieni w ocenie.
<i>PROLONG-9FP0</i>	Skriningowi poddano 26 pacjentów, z czego do badania włączono 25 (96%) – jeden pacjent (4%) został wykluczony z powodu ciężkiego krwawienia w czasie skryningu. Wszyscy pozostali pacjenci ukończyli badanie.
<i>PROLONG-9FPb</i>	<p>W badaniu skryningowi poddano 69 pacjentów, z czego do badania włączono 63 (91,3%) – nie podano szczegółowej przyczyny wykluczenia trzech chorych. W analizie farmakokinetycznej wzięto udział 52 (82,5%) chorych, natomiast 11 (17,5%) taką analizę dla rFIX-FP miało wykonaną przy okazji wcześniejszych badań.</p> <p>Grupa 1 (n = 40, profilaktyka): przerwanie leczenia: 3 (7,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (2,5%) z powodu AEs</li> <li>• 2 (5%) wycofanie zgody</li> </ul> <p>Grupa 2 (n = 23, podanie doraźne): przerwanie leczenia: 5 (21,7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (4,3%) z powodu AEs;</li> <li>• 3 (13,0%) utrata z obserwacji;</li> <li>• 1 (4,3%) złamanie protokołu badania.</li> </ul>
<i>PROLONG-9FPc</i>	59 pacjentów zostało włączonych do fazy wydłużonej badania <i>PROLONG-9FPb</i> , opisanej w próbie <i>PROLONG-9FPc</i> (52 z nich ukończyło badanie <i>PROLONG-9FPb</i> , a 7 przeszło najpierw operację z zastosowaniem rFIX-FP, a następnie otrzymali oni profilaktykę rFIX-FP); badanie ukończyło 54 (91,5%) chorych, a 5 z nich przerwało przedwcześnie z powodu: AE (1 chory), wycofania zgody (2) oraz na skutek decyzji badacza (2).

W badaniu *PROLONG-9FPa* wszyscy pacjenci poddani skryningowi (n = 17) zostali włączeni do badania (13 vs 4, profilaktyka vs podanie doraźne) i wszyscy zostali uwzględnieni w ocenie efektywności klinicznej, przy czym zaznaczono, że 2 (11,8%) pacjentów z grupy otrzymującej leczenie doraźne przeszło do badania 3 fazy, przerywając udział w badaniu, jednak zostali uwzględnieni w ocenie. W próbie *PROLONG-9FP0* skryningowi poddano 26 pacjentów, z czego tylko jeden (4%) został wykluczony z dalszego badania (przypadek ciężkiego krwotoku w trakcie skryningu) – z pozostałych 25 pacjentów, wszyscy ukończyli badanie. W badaniu *PROLONG-9FPb* z kolei skryningowi poddano 66 chorych, przy czym w dalszej części badania uwzględniono 63 (nie podano przyczyn wykluczenia dla tych trzech pacjentów). Pacjentów rozdzielono do dwóch grup, otrzymujących profilaktykę (n = 40), oraz otrzymujących leczenie doraźne (n = 23). Ogółem, leczenie przerwały 3 (7,5%) osoby w grupie profilaktyki oraz 5 (2,17%) w grupie leczenia doraźnego – w pierwszej z grup przyczynami były zdarzenia niepożądane (1 chorych [2,5%]) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (2 [5%]). W drugiej grupie jedna (4,3%) przerwała leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, jedna (4,3%) z powodu złamania protokołu badania,

natomiast 3 osoby (13,0%) zostały utracone z obserwacji. 52 pacjentów z próby *PROLONG-9FPb* zostało włączonych do fazy wydłużonej w ramach badania *PROLONG-9FPc*. Ponadto w próbie tej uwzględniono dodatkowo 7 pacjentów, którzy najpierw przeszli operację z zastosowaniem rFIX-FP, a następnie otrzymali oni profilaktykę rFIX-FP. Badanie ukończyło 54 (91,5%) chorych – przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia było: AE, wycofanie zgody przez pacjenta czy też decyzja badacza.

## 6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

Tabela 28. Kryteria selekcji w badaniach klinicznych prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa).

Kryterium	<i>PROLONG-9FP0</i>	<i>PROLONG-9FPa</i>	<i>PROLONG-9FPb</i>
Jednostka chorobowa	Hemofilia B (aktywność FIX $\leq$ 2 IU/dl)	Hemofilia B (aktywność FIX $\leq$ 2%)	Hemofilia B (aktywność FIX $\leq$ 2 IU/dl) $\geq$ 2 spontaniczne krwawienia w miesiącu, w ciągu 3-6 miesięcy przed badaniem (w przypadku kwalifikacji do grupy podania doraźnego)
Wiek	12-65 lat	12-65 lat	12-65 lat
Płeć	męska	męska	męska
Wcześniejsze leczenie	$\geq$ 150 dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia	$\geq$ 150 dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia	$\geq$ 150 dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX w wywiadzie</li> <li>▪ CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX w wywiadzie</li> <li>▪ CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup> (w przypadku zakażenia HIV)</li> <li>▪ Liczba płytek krwi &lt; 100 000/<math>\mu</math>l</li> <li>▪ Aktywność enzymów wątrobowych <math>\geq</math> 5xGGN</li> <li>▪ Stężenie kreatyniny <math>\geq</math> 2xGGN</li> <li>▪ zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX w wywiadzie lub w trakcie skryningu</li> <li>▪ uczulenie na jakikolwiek produkt FIX lub białka chomika chińskiego</li> <li>▪ aktywna terapia lekiem wpływającym na układ odpornościowy</li> <li>▪ liczba komórek CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ aktywność AST lub ALT &gt; 5-krotności górnej granicy normy</li> </ul>

Ogółem, kryteria włączenia były niemal identyczne w większości uwzględnionych badań – natomiast w próbie *PROLONG-9FPb* od pacjentów kwalifikowanych do grupy leczenia doraźnego wymagano także obecności co najmniej 2 spontanicznych krwawień w miesiącu, w ciągu 3-6 miesięcy przed badaniem. W badaniach *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb* wcześniejsze leczenie zostało zdefiniowane jako ekspozycja na produkty FIX przez co najmniej 150 dni. Z kolei w próbie *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Mancuso 2020* opisano wyniki w podgrupie chorych w wieku  $\geq$  12 lat, podano jedynie, że włączano pacjentów z hemofilią B (aktywność FIX  $\leq$  2%), którzy uczestniczyli w badaniu *PROLONG-9FPb* lub chorych, którzy poddani zostali operacji z użyciem rFIX-FP, a następnie kontynuowali terapię profilaktyczną tym lekiem.

Przyczyny wykluczenia pacjentów z większości analizowanych badań obejmowały obecność przeciwciał hamujących aktywność FIX, małą liczbę komórek CD4 (< 200/mm<sup>3</sup>) czy obecność zaburzeń krzepnięcia innych niż hemofilia typu B (tego kryterium nie wymagano w badaniu *PROLONG-9FPb*). W badaniach

*PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb* chorych dyskwalifikowała także aktywność enzymów wątrobowych  $\geq 5$ -krotność górnej granicy wartości prawidłowej. W próbie *PROLONG-9FPb* dodatkowo zaznaczono, że nie uwzględniano pacjentów uczulonych na jakikolwiek produkt FIX lub białka chomika chińskiego (komórki jajowe tego zwierzęcia wykorzystywane są do produkcji preparatu rFIX-FP) oraz pacjentów z aktywną terapią lekiem modulującym układ odpornościowy. W próbie *PROLONG-9FPc* nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia.

## 6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

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

Tabela 29. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych oceniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (*albutrepenonakog alfa*).

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i>		<i>PROLONG-9FPO</i>	<i>PROLONG-9FPb</i>			<i>PROLONG-9FPc</i>
	Rutynowa profilaktyka	Ogółem	Ogółem	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	
Liczba chorych <sup>^</sup>	13	17	25	40	23	63	59
Wiek, średnia (zakres) [lata]	23,2 (13-42)	26,1 (13-46)	35,0 (15-58)	31,6 (SD: 15,2)	35,3 (SD: 11,1)	33,0 (SD: 13,9)	36,1 (13-63)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	64,1 (zakres: 36,0-83,8)	66,8 (zakres: 36,0-93,0)	bd.	69,6 (14,4)	75,1 (20,7)	71,6 (17,0)	bd.
Wcześniejszy schemat leczenia – profilaktyka, n (%)	10 (76,9%)	10 (58,8%)	bd.	40 (100%)	0 (0,0%)	40 (63,5%)	bd.
Wcześniejszy schemat leczenia – podanie doraźne, n (%)	3 (23,1%)	7 (41,2%)	bd.	0 (0,0%)	23 (100%)	23 (36,5%)	bd.

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i>		<i>PROLONG-9FPO</i>	<i>PROLONG-9FPb</i>			<i>PROLONG-9FPc</i>
	Rutynowa profilaktyka	Ogółem	Ogółem	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	
ABR, średnia (SD)	14,0 (17,97)	17,1 (16,63)	bd.	3,4 (3,8)	24,3 (7,3)	bd.	bd.
ABR, mediana (IQR)	bd.	bd.	bd.	2,0 (0; 4,5)	23,5 (22; 28)	bd.	bd.
AsBR, średnia (SD)	9,2 (14,73)	13,4 (15,02)	bd.	1,5 (2,2)	16,6 (8,6)	bd.	bd.
AsBR, mediana (IQR)	bd.	bd.	bd.	0 (0; 2)	17,0 (10; 24)	bd.	bd.
Wcześniejsze leczenie – rFIX, n (%)	bd.	bd.	bd.	20 (50%)	7 (30,4%)	27 (42,8%)	bd.
Wcześniejsze leczenie – pdFIX, n (%)	bd.	bd.	bd.	9 (22,5%)	12 (52,2%)	21 (33,3%)	bd.
Wcześniejsze leczenie – rFIX-FP*, n (%)	bd.	bd.	bd.	11 (27,5%)	4 (17,4%)	15 (23,8%)	bd.

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

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

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

Średnia wieku ocenianych pacjentów była wyraźnie niższa w badaniu *PROLONG-9FPa*, w porównaniu do pozostałych dwóch badań – wyniosła 26,1 (zakres: 13-46) lat, podczas gdy w próbie *PROLONG-9FPO* średnia wieku wyniosła 35,0 (zakres: 15-58) lat, a w próbie *PROLONG-9FPb* 33,0 (SD: 13,9) lat. W fazie wydłużonej badania *PROLONG-9FPb*, opisanej w próbie *PROLONG-9FPc*, średnia wieku pacjentów wyniosła 36,1 lat. Średnią masę ciała przedstawiono w badaniach *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* i wyniosła ona odpowiednio 66,8 (zakres: 36,0-93,0) oraz 71,6 (SD: 17,0) kg.

Wcześniejsze leczenie w postaci profilaktyki stosowano u wszystkich chorych z grupy 1 badania *PROLONG-9FPb* oraz u większości chorych z badania *PROLONG-9FPa*: 10 (76,9%), pozostali chorzy z tych badań otrzymywali wcześniej jedynie leczenie w schemacie doraźnym. Przekładało się to na średnioroczną częstość krwawień (ABR) – wyjściowo wyniosła ona 14,0 (SD: 17,97) w grupie rutynowej profilaktyki badania *PROLONG-9FPa* oraz 3,4 (SD: 3,8) w grupie 1 badania *PROLONG-9FPb* (gdzie wszyscy chorzy przed badaniem otrzymywali rutynową profilaktykę), natomiast w grupie 2 (wszyscy chorzy przed badaniem na leczeniu doraźnym) częstość ta była znacznie wyższa i wyniosła 24,3 (SD: 7,3). Dla porównania, w obrębie badania *PROLONG-9FPa*, w grupie chorych otrzymujących wcześniej tylko leczenie

w schemacie doraźnym (3/13 [23,1%] pacjentów w ramieniu otrzymującym profilaktykę w badaniu *PROLONG-9FPa*) liczba średniorocznych krwawień była znacznie wyższa niż w grupie otrzymującej wcześniej rutynową profilaktykę – średnio 43,3 zdarzenia (w porównaniu z 5,2 zdarzeniami w grupie 10/13 [76,9%] chorych otrzymujących wcześniej profilaktykę).

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

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

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

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

Tabela 30. Opis interwencji ocenianej w badaniach klinicznych uwzględniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (*albutrepenonakog alfa*).

Badanie	Interwencja
<i>PROLONG-9FPa</i>	<p><b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 25 IU/kg rFIX-FP</p> <p><b>Profilaktyka:</b> cotygodniowe podanie rFIX-FP w dawce początkowej <math>30 \pm 5</math> IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza (średnia dawka 55 IU/kg)</p> <p><b>Podanie doraźne:</b> dawka dopasowana indywidualnie w oparciu o profil farmakokinetyczny, wytyczne WFH oraz lokalne standardy postępowania, minimalnie 25 IU/kg rFIX-FP (chorzy z ramienia profilaktyki otrzymali w leczeniu krwawień średnią dawkę 62 IU/kg, natomiast chorzy z ramienia schematu doraźnego – 28 IU/kg)</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>PROLONG-9FP0</i>	<p><b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 25, 50 lub 75 IU/kg rFIX-FP</p> <p><b>Profilaktyka:</b> nie prowadzono profilaktyki rFIX-FP</p> <p><b>Podanie doraźne:</b> nie prowadzono leczenia doraźnego rFIX-FP</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>PROLONG-9FPb</i>	<p><b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 25 lub 50 IU/kg rFIX-FP</p> <p><b>Profilaktyka:</b> cotygodniowe podanie rFIX-FP w dawce początkowej 35-50 IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza; po 26 tyg. możliwość zmiany częstości dawkowania na co 10 lub 14 dni z dawką 75 IU/kg, po spełnieniu kryteriów:</p>



Badanie	Interwencja
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak spontanicznych epizodów krwawień przez co najmniej 4 tyg. przed zmianą częstości dawkowania</li> <li>• Dawka <math>\leq 40</math> IU/kg w przypadku zmiany na podanie co 14 dni</li> <li>• Dawka <math>\leq 50</math> IU/kg w przypadku zmiany na podanie co 10 dni</li> </ul> <p><b>Podanie doraźne:</b> według decyzji lekarza 35-50 IU/kg, po 26 tyg. pacjenci przechodzili na schemat profilaktyki cotygodniowo w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
PROLONG-9FPc	<p><b>Profilaktyka:</b> Pacjenci z fazy badania zostali wyjściowo przydzieleni do leczenia profilaktycznego rFIX-FP w schemacie co 7 (n = 19), co 10 (n = 13) i co 14 (n = 27) dni<sup>^</sup>. W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 35-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg (przez okres pierwszych 6 miesięcy).</p> <p>Po każdym 6-miesięcznym okresie badacz mógł zmienić częstość podawania na podstawie oceny skuteczności, bezpieczeństwa, przestrzegania zaleceń przez pacjenta i/lub jego preferencji (w trakcie tych 6 miesięcy nie zmieniano schematu, chyba, że było to niezbędne dla bezpieczeństwa chorego). Co więcej chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat, którzy byli dobrze kontrolowani w schemacie podawania rFIX-FP co 14 dni, mogli przejść na schemat co 21 dni w dawce 100 IU/kg (wymagano, aby przeszli oni także ocenę farmakokinetyczną z tą dawką). Ogółem leczenie kontynuowano, aby osiągnąć około 100 dni ekspozycji.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>

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

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

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

W próbie *PROLONG-9FPb* pacjenci otrzymujący profilaktykę mieli możliwość zmiany częstości podania leku od 26 tygodnia badania – na podanie co 10 lub co 14 dni, w ustalonej dawce 75 IU/kg. Aby zmienić częstość podawania pacjenci musieli spełnić określone warunki – brak spontanicznych epizodów krwawień przez co najmniej 4 tygodnie przed zmianą schematu dawkowania, oraz otrzymywać dawkę rFIX-FP  $\leq 40$  IU/kg przy przejściu na schemat z podaniem co 14 dni, lub  $\leq 50$  IU/kg przy przejściu na schemat

z podaniem co 10 dni. Chorzy otrzymujący leczenie doraźne, po 26 tygodniu przechodzili na leczenie profilaktyczne, z dawką 35-50 IU/kg podawaną cotygodniowo. W fazie wydłużonej do tej próby, badaniu *PROLONG-9FPc* (dane z publikacji *Mancuso 2020* w populacji chorych w wieku  $\geq 12$  lat) pacjenci mogli kontynuować profilaktykę rFIX-FP co 7, 10 i 14 dni, a dla dorosłych chorych, którzy byli dobrze kontrolowani w schemacie podawania leku co 14 dni, przewidziano możliwość wydłużenia odstępu między dawkami do 21 dni.

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

## 6.4 Ocena parametrów farmakokinetycznych

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

Tabela 31. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP, badania *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

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

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

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

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

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

Tabela 32. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP vs FIX, badanie *PROLONG-9FP0*.

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

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

czasem pozostawania w organizmie pacjenta (127,03 [SD: 22,66] vs 25,13 (SD: 3,72) godzin). Objętość dystrybucji  $V_{ss}$  była niższa w przypadku rFIX-FP, w porównaniu do rFIX – dla dawki 50 IU/kg wyniosła odpowiednio 91,6 (SD: 15,0) oraz 132,5 (SD: 34,1) dl/kg.

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

Tabela 33. Porównanie stosunku wartości poszczególnych parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP vs rFIX, badanie *PROLONG-9FP0*.

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

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

## 6.5 Skuteczność kliniczna

### 6.5.1 Epizody krwawień

Informacje odnośnie częstości występowania epizodów krwawień przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach: *PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb*. W pierwszym z tych badań podano jedynie średnie wartości średniorocznej częstości krwawień spontanicznych oraz krwawień ogółem. Wyniki przedstawiono jedynie dla grup, które otrzymywały rFIX-FP w ramach profilaktyki. W przypadku badania *PROLONG-9FPb* główne wyniki oceny średniorocznych krwawień podano dla grupy 2, początkowo otrzymującej leczenie doraźne, a następnie profilaktykę (wyniki dotyczą okresu profilaktyki), oraz dla pacjentów z grupy 1, którzy otrzymywali leczenie w schemacie cotygodniowym, co 10 dni i co 14 dni. Dla median

AsBR oraz ABR przedstawiono dla porównania również dane odnośnie wcześniejszej terapii FIX, przed rozpoczęciem badania.

Tabela 34. Ocena średniorocznej częstości krwawień, badanie *PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb*.

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i> N = 13	<i>PROLONG-9FPb</i> , grupa 1, podanie co 7 dni N = 40	<i>PROLONG-9FPb</i> , grupa 1, podanie co 10 dni N = 7	<i>PROLONG-9FPb</i> , grupa 1, podanie co 14 dni N = 21	<i>PROLONG-9FPb</i> , grupa 2 N = 19 <sup>^</sup>
Pacjenci z $\geq 1$ spontanicznym epizodem krwawienia, n (%)	7 (53,8%*)	bd.	bd.	bd.	9 (47,4%)
AsBR, mediana (IQR)	1,26 (średnia) Uprzednio: 9,2 (SD: 14,73)	0,00 (0,00; 0,00) Uprzednio: 0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 0,00) Uprzednio: bd.	0,00 (0,00; 1,00) Uprzednio: bd.	0,00 (0,00; 0,96) Uprzednio: 17,0 (10; 24)
AsBR, częstość (95% CI)	bd.	0,65 (0,37; 1,13)	0,56 (0,27; 1,17)	0,83 (0,38; 1,77)	0,55 (0,233; 1,322)
ABR ogółem, mediana (IQR)	4,35 (średnia) Uprzednio: 14,0 (SD: 17,97)	0,00 (0,00; 1,87) Uprzednio: 2,0 (0; 4,5)	0,00 (0,00; 1,78) Uprzednio: bd.	1,08 (0,00; 2,70) Uprzednio: bd.	1,58 (0,00; 4,06) Uprzednio: 23,5 (22; 28)
ABR ogółem, częstość (95% CI)	bd.	1,58 (1,02; 2,44)	1,69 (0,87; 3,28)	1,61 (0,93; 2,80)	2,22 (0,942; 5,243)
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	bd.	0,00 (0,00; 1,53) Uprzednio: bd.	0,00 (0,00; 0,88) Uprzednio: bd.	0,00 (0,00; 1,04) Uprzednio: bd.	bd.
ABR, krwotok do stawu, częstość (95% CI)	bd.	1,13 (0,70; 1,84)	0,92 (0,41; 2,04)	1,11 (0,51; 2,41)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> wyniki dla grupy otrzymującej profilaktykę od 26 tygodnia badania (wcześniej podanie doraźne), dane dotyczą jedynie okresu profilaktyki.

W badaniach *PROLONG-9FPa* i *PROLONG-9FPb* u około połowy pacjentów (53,8% oraz 47,4%) odnotowano przynajmniej jeden epizod spontanicznego krwawienia. W próbie *PROLONG-9FPa* średnioroczna liczba spontanicznych krwawień wyniosła 1,26, natomiast krwawień ogółem – 4,35. W drugim badaniu nie podano średnich, a mediany oraz częstość występowania AsBR oraz ABR. Mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 0,00) w grupie 1 dla podania co 7 i 10 dni oraz 0,00 (IQR: 0,00; 1,00) w grupie 1 dla podania co 14 dni, oraz 0,00 (IQR: 0,00; 0,96) w grupie 2, natomiast wartości te dla ABR wyniosły odpowiednio 0,00 (IQR: 0,00; 1,87), 0,00 (IQR: 0,00; 1,78), 1,08 (IQR: 0,00; 2,70) i 1,58 (IQR: 0,00; 4,06). Z kolei mediany dla ABR krwotoków do stawu w grupie 1 wyniosły 0,00 (IQR: 0,00; 1,53) dla podania co 7 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 0,88) dla podania co 10 dni i 0,00 (IQR: 0,00; 1,04) dla podania co 14 dni.

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

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

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

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

Tabela 35. Charakterystyka epizodów krwawień, badania *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

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

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i> N = 13	<i>PROLONG-9FPb grupa 1<sup>^</sup></i> N = 40	<i>PROLONG-9FPb grupa 2<sup>^</sup></i> N = 19
Pourazowe		48 (47,5%)	25 (67,6%)
Pooperacyjne		0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nieznany		5 (5,0%)	1 (2,7%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

### 6.5.2 Powodzenie leczenia

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

Tabela 36. Charakterystyka epizodów krwawień oraz liczba iniekcji rFIX-FP koniecznych do uzyskania hemostazy, badania *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

### 6.5.3 Odpowiedź hemostatyczna

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

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

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

Tabela 37. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rFIX-FP, badanie *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb*.

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i> N = 13	<i>PROLONG-9FPb</i> N = 40
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	85	101



Oceniany parametr	PROLONG-9FPa N = 13	PROLONG-9FPb N = 40
Odpowiedź bardzo dobra	82* (96,5%)	72 (71,3%)
Odpowiedź dobra		21 (20,8%)
Odpowiedź umiarkowana	3 (3,5%*)	3 (3,0%)
Słaba odpowiedź lub jej brak	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Brak danych	0 (0,0%)	5 (5,0%)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

#### 6.5.4 Podanie okołozabiegowe rFIX-FP

W publikacji *Curtin 2020* odnaleziono informacje na temat podania okołozabiegowego rFIX-FP. Dane przedstawiono w populacji mieszanej, która uwzględniała zarówno dzieci, jak i dorosłych, a więc populację mieszaną z prób *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc* (do analizy chorzy mogli zostać włączeni również bezpośrednio, poza tymi badaniami). Ponieważ publikacja ta zawierała nowsze dane i szerszą populację poddaną ocenie w stosunku do publikacji *Negrier 2016*, także przedstawiającej dane na ten temat, w niniejszym opisie wykorzystano informacje najbardziej aktualne. Podobnie było w przypadku publikacji *Pan-Petesch 2020*, w której zaprezentowano w większości jedynie szczegółowe informacje na temat nowych zabiegów względem tych, opisanych już w publikacji *Negrier 2016*, które zbiorczo zostały opisane w publikacji *Curtin 2020*. Z publikacji *Negrier 2016* przedstawiono w rozdziale dotyczącym oceny rFIX-FP u dzieci w wieku < 12 lat jedynie informacje na temat zabiegu i podania przy nim rFIX-FP u 5-letniego dziecka z fazy wydłużonej do próby *PROLONG-9FP*, a z publikacji *Pan-Petesch 2020* dane na temat podania okołozabiegowego rFIX-FP u 9-letniego dziecka. Dodatkowo w poniższym rozdziale przedstawiono informacji z publikacji *Pan-Petesch 2020*, które prezentowały zbiorczo dane o wszystkich analizowanych zabiegach, a których nie podano w publikacji *Curtin 2020*.

Do oceny włączono pacjentów płci męskiej, w wieku od 0-65 lat, z ciężką hemofilią B (aktywność FIX  $\leq$  2%), bez stwierdzonych przeciwciał hamujących aktywność FIX. Uwzględniono pacjentów, którzy przeszli poważną (czyli jakąkolwiek zaplanowaną lub nagłą [*emergent*] operację wymagającą znieczulenia ogólnego lub wspomagania oddychania) lub pomniejszą operację, niesklasyfikowaną jako nagłą

(*nonemergency*). Pacjenci mogli się zgłosić bezpośrednio do tej analizy podania okołozabiegowego (tak włączono 7 z 21 chorych) lub pochodzić z badań badania *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*.

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

Ogółem w analizie oceniono 30 zabiegów, które wykonano u 21 pacjentów, w tym zabiegi u 4 dzieci (tym samym zaktualizowało to dane z publikacji *Negrier 2016*, gdzie przedstawiono informacje dla 21 zabiegów u 19 pacjentów). Dodatkowo w porównaniu do wcześniejszej publikacji przeanalizowano 8 poważnych operacji (w tym 6 dodatkowych zabiegów ortopedycznych) oraz jeden drobny zabieg. Średnia wieku pacjentów poddanych ocenie wynosiła 37,2 (SD: 18,40; zakres: 5-59) i większość z nich była rasy białej (71,4%).

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

Odpowiedź hemostatyczną przeanalizowano dla wszystkich przeprowadzonych operacji (w analizie uwzględniano tę, która była najniższą odnotowaną dla danego zabiegu w jakimkolwiek punkcie

czasowym). W przypadku drobniejszych zabiegów oceniono ją jako bardzo dobrą dla 6, dobrą dla 1 i umiarkowaną dla 1 zabiegu. W przypadku poważnych operacji większość oceniono jako bardzo dobrą (n = 16), a dla pozostałych jako dobrą lub umiarkowaną (odpowiednio n = 5 i n = 1). Wszystkie drobne zabiegi były przeprowadzane z oczekiwaną lub nawet mniejszą utratą krwi. Podczas 21 poważnych operacji stopień utraty krwi był zgodny z oczekiwaniami lub mniejszy dla 90,5% zabiegów.

Badacze podali, że przed operacją pacjenci przestrzegali swojego normalnego trybu leczenia przed zabiegiem. W miarę możliwości przed podaniem dawki przedoperacyjnej rFIX-FP monitorowano aktywność FIX w celu zapewnienia jej docelowych poziomów. Ostatnią dawkę profilaktyczną chorym poddanym poważnym operacjom podano 9,4 (SD: 7,0) dnia przed dawką przedoperacyjną, a pacjentom z drobnymi zabiegami 6,8 (SD: 3,8) dnia przed tą dawką. Chorzy otrzymali odpowiednio średnio 94,0 (SD: 25,15) i 55,8 (SD: 22,04) IU/kg dawki przedoperacyjnej (w publikacji *Pan-Petesch 2020* podano, że średnie zużycie przedoperacyjne rFIX-FP dla wszystkich wykonanych zabiegów wyniosło 83,8 [SD: 29,5] IU/kg). Szczegółowe dane o niej, jak i dawce w trakcie operacji (która była potrzebna tylko 1 pacjentowi) oraz aktywności FIX zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Zużycie rFIX-FP – przed i w trakcie operacji, publikacja *Curtin 2020* (badania *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc*).

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

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

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

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

Pojedyncza dawka bolusowa była wymagana w 96,7% przeprowadzonych operacji. W przypadku 5 (62,5%) drobnych zabiegów chorzy nie wymagali pooperacyjnych wlewów. Pacjenci ci byli w stanie utrzymać odpowiednią hemostazę lub rozpoczęli leczenie w ramach profilaktyki w ciągu 72 godzin po operacji. Ogółem 33% operacji wymagało podania dodatkowej dawki rFIX-FP w ciągu 24 godzin od zabiegu. W 14-dniowym okresie pooperacyjnym mediana wlewów, które otrzymali chorzy poddani drobnym zabiegom wynosiła 0 (zakres: 0-3). Średnie zużycie rFIX-FP w tym okresie wyniosło 41,3 (SD: 67,8)

IU/kg. Terapia profilaktyczna rozpoczęła się średnio po 36 (SD: 29,7) dniach i 7,8 (SD: 6,1) dniach odpowiednio u chorych poddanych poważnym operacjom i pacjentom z drobniejszymi zabiegami (w przypadku poważnych operacji dla ortopedycznych zabiegów ten okres wyniósł średnio 44,4 [SD: 31,6] dnia, a dla zabiegów nieortopedycznych 17,7 [SD: 13,7] dnia). Szczegółowe dane o pooperacyjnym zużyciu rFIX-FP zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 39. Pooperacyjne zużycie rFIX-FP, publikacja Curtin 2020 (badania PROLONG-9FP, PROLONG-9FPb oraz PROLONG-9FPc).

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

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

Dodatkowo w publikacji Pan-Petesch 2020 podano, że w okresie 14 dni po operacji średnia liczba wlewów dla wszystkich wykonanych zabiegów wyniosła 3,5 (zakres: 0-11), a łączne średnie zużycie rFIX-FP w tym okresie 164,9 (SD: 139) IU/kg.

Ogółem średnie zużycie rFIX-FP z uwzględnieniem dawki przedoperacyjnej oraz 14-dniowego okresu po zabiegu wynosiło 250,1 (SD: 152,3) IU/kg, natomiast mediana 233,1 (zakres: 14,3-555,0) IU/kg. Z kolei

w przypadku drobnych zabiegów średnie zużycie wynosiło 97,1 (SD: 83,67) IU/kg, zaś mediana 60,1 (zakres: 14,29-253,8) IU/kg.

U żadnego pacjenta, który otrzymał rFIX-FP w podaniu okołozabiegowym nie stwierdzono inhibitorów FIX ani też przeciwciał przeciw rFIX-FP lub przeciwko komórkom chomika chińskiego. Nie odnotowano też zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku, ani przypadków zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nadwrażliwości czy anafilaksji – zgłaszane powikłania pooperacyjne były minimalne.

### 6.5.5 Zużycie leku

W badaniu *PROLONG-9FPb* mediana użytej dawki leku wyniosła 40 IU/kg rFIX-FP w ciągu pierwszych 26 tyg. leczenia profilaktycznego w grupie 1, oraz 40,3 IU/kg (IQR: 37,6; 50,6) w czasie leczenia profilaktycznego (po 26. tygodniu) w grupie 2. Miesięczna mediana zużycia leku odpowiednio w grupie otrzymującej profilaktykę co 14 dni oraz co 7 dni wyniosła odpowiednio 162,3 IU/kg (IQR: 158,6; 164,2) oraz 194,7 IU/kg (IQR: 167,4; 215,0). W badaniu podano również, że przed badaniem miesięczna mediana zużycia leku na wcześniejszych produktach FIX wyniosła 256,6 IU/kg (IQR: 208,7; 365,3).

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

Tabela 40. Średnie tygodniowe zużycie leku, rFIX-FP vs FIX, badanie *PROLONG-9FPb*.

Parametr	Podanie co 7 dni			Podanie co 14 dni	
	25-40 IU/kg	35-50 IU/kg	Wszystkie dawki	50-75 IU/kg	Wszystkie dawki
<b>Aktywność FIX w stanie równowagi (<i>steady-state</i>; %)</b>					
Liczba chorych (liczba pomiarów)	20 (89)	33 (156)	41 (230)	16 (83)	18 (106)
Średnia (SD)	19,63 (5,81)	20,90 (6,39)	22,26 (7,08)	12,76 (6,80)	12,48 (6,36)

Parametr	Podanie co 7 dni			Podanie co 14 dni	
	25-40 IU/kg	35-50 IU/kg	Wszystkie dawki	50-75 IU/kg	Wszystkie dawki
Mediana (zakres)	20,70 (5,0-33,4)	21,75 (5,0-38,6)	22,60 (5,0, 50,4)	12,40 (3,1-50,2)	12,40 (3,1-50,2)
<b>Najniższa aktywność FIX (<i>trough</i>; %)</b>					
Liczba chorych (liczba pomiarów)	20 (101)	37 (185)	45 (278)	16 (88)	18 (113)
Średnia (SD)	19,39 (5,92)	20,49 (6,48)	22,09 (7,21)	12,71 (6,72)	12,37 (6,30)
Mediana (zakres)	20,50 (5,0-35,3)	21,30 (5,0-38,6)	22,35 (5,0-50,4)	12,40 (3,1-50,2)	12,40 (3,1-50,2)

Dla 33 dorosłych i młodzieży, którzy otrzymywali rFIX-FP jako profilaktykę co 7 dni średnia aktywność w stanie równowagi wyniosła 20,9% przy średniej dawce 41,3 IU/kg. W przypadku populacji mieszanej otrzymującej dawkę 50-75 IU/kg w podaniu co 14 dni wartości te wyniosły odpowiednio 12,76% przy średniej dawce 73,5 IU/kg. Uwzględniając wszystkie dawki średnia aktywność w stanie równowagi wyniosła 22,26% i 12,48% odpowiednio dla podania rFIX-FP co 7 i 14 dni. Dla wszystkich dawek, jak i odstępów między podaniami, odnotowano, że 96,2% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie > 5%. Obserwowane najniższe aktywności były podobne i dla podania co 7 dni wyniosły 22,09%, a dla schematu co 14 dni 12,37%.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Santagostino 2017* oraz publikacji *Mancuso 2020a* przedstawiono informacje o przestrzeganiu przepisane go schematu leczenia (*treatment adherence*), wśród pacjentów biorących udział w próbie *PROLONG-9FPb*. Ogółem, pacjenci przestrzegali przepisane go leczenia w 94,9% przypadków. Średni odsetek pacjentów przestrzegających zalecanego schematu leczenia wyniósł 94,7% (SD: 5,16; zakres: 75,0-100) podczas profilaktyki 7-dniowej, 90,7% (SD: 12,08; zakres: 66,7-100) podczas profilaktyki 10-dniowej oraz 97,2% (SD: 3,21; zakres: 91,2-102,4) w przypadku profilaktyki 14-dniowej. Ogółem, 85,7% pacjentów przestrzegało ustalone go dawkowania (odchylenia od przepisane j dawki 10% w  $\geq$  80% przypadków). Średni odsetek pacjentów przestrzegających zalecanego dawkowania wyniósł 96,4% (SD: 7,60; zakres: 66,7-100) podczas profilaktyki 7-dniowej, 90,1% (SD: 11,23; zakres: 68,8-100) podczas profilaktyki 10-dniowej oraz 89,7% (SD: 16,14; zakres: 31,4-100) w przypadku profilaktyki 14-dniowej.

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

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

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

Tabela 41. Ocena skuteczności, rFIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych.

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

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

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

Tabela 42. Porównanie skuteczności między poszczególnymi schematami dawkowania, rFIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych.

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

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

\*\* z założeniem rozkładu Poisson'a;

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

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

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

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



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

Tabela 43. Zużycie leku, rFIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych.

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

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

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

Tabela 44. Aktywność FIX w stanie równowagi (*steady-state*; %), rFIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych.

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

## 6.6 Bezpieczeństwo

Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa w ramach badań *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FP0* oraz *PROLONG-9FPb* przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku pierwszego z tych badań przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych otrzymujących profilaktykę, natomiast w pozostałych – dla całej analizowanej grupy.

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa w badaniach *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FP0* oraz *PROLONG-9FPb*.

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

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa, rFIX-FP, faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb* – próba *PROLONG-9FPc*, podgrupa dzieci w wieku  $\geq 12$  lat oraz dorosłych.

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

## 7 Albutrepenonakog alfa (rFIX-FP) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – rzeczywista efektywność praktyczna

### 7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy badania obserwacyjne przedstawiające informacje o skuteczności stosowania rFIX-FP, jego zużyciu oraz przestrzeganiu zaleceń dotyczących schematu i dawkowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Hermans 2020*, *Mancuso 2020a* i *Oldenburg 2020*. W pierwszej próbie podano informacje z 23 ośrodków leczenia hemofilii z Włoch, Belgii oraz Wielkiej Brytanii. W drugiej publikacji zaprezentowano informacje z badań klinicznych opisanych we wcześniejszych rozdziałach dotyczących rFIX-FP (*PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*), dlatego nie przedstawiano ich ponownie w niniejszym rozdziale, oraz dane z badania rzeczywistej praktyki klinicznej, przeprowadzonego w 3 ośrodkach ze Stanów Zjednoczonych, Włoch i Niemiec, które zostały opisane poniżej. Z kolei trzecie badanie obejmowało informacje z 24 ośrodków *Comprehensive Care Centers*, *Hemophilia Treatment Centers* oraz regionalnych *Hemophilia Treatment Centers* z terenu Niemiec. Ogółem w próbach *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* uwzględniono ponad 80 pacjentów, nieco mniej w próbie *Mancuso 2020a*, w której przeanalizowane dane dotyczące 36 chorych. Część danych z badań *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020*, które dotyczyły tylko pacjentów w wieku 0-11 lat, przedstawiono osobno w rozdziale opisującym stosowanie rFIX-FP u dzieci.

Badania były próbami dobrej jakości – uzyskały 6/8 punktów w skali NICE. Wszystkie badania sponsorowała firma CSL Behring. Podsumowanie metodyki analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47 Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; Idelvion (albutrepenonakog alfa).

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Hermans 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej <sup>^</sup>	IVA	6/8	średnia obserwacji (SD) [tyg.]: 46,3 (34,7) we Włoszech, 19,2 (11,3) w Belgii i 29,7 (18,1) w Wielkiej Brytanii oraz 52 dla dotychczas stosowanych preparatów FIX	84	Ocena skuteczności w populacji chorych uwzględnionych w oparciu o dostępne dane z kartotek medycznych	23 (Włochy, Belgia i Wielka Brytania)	CSL Behring

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Mancuso 2020a</i>	Badanie bez grupy kontrolnej	IVB	6/8	zakres okresu leczenia: 4-31 miesięcy	36	Ocena skuteczności w populacji chorych uwzględnionych w oparciu o dostępne dane z kartotek medycznych	3 (Stany Zjednoczone, Włochy i Niemcy)	CSL Behring
<i>Oldenburg 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej <sup>^</sup>	IVA	6/8	średnia okresu leczenia: 36,9 tygodnia (mediana: 33; zakres: 8-89) <sup>^^</sup>	81 w wieku 2-76 lat i 67 w wieku ≥ 12 lat	Ocena skuteczności w populacji chorych uwzględnionych w oparciu o dostępne dane z kartotek medycznych	24 (Niemcy)	CSL Behring

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

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

Zarówno w badaniu *Hermans 2020*, jak i *Oldenburg 2020* nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak dostępne w nich były dane odnośnie zużycia leku oraz efektywności w zapobieganiu krwawieniom przy zastosowaniu wcześniejszych terapii (rFIX oraz pdFIX), które zostały zestawione z wynikami rFIX-FP uzyskanymi w badaniu i opisowo porównane. W badaniu *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* przedstawiono przede wszystkim wyniki dotyczące oceny częstości epizodów krwawień oraz zużycie leku. Z kolei w próbie *Mancuso 2020a* analizowano głównie informacje o przestrzeganiu przepisanego schematu leczenia (*treatment adherence*, który w przeciwieństwie do badań klinicznych nie mierzono bezpośrednią kontrolą zużycia fiołki, ale poprzez wywiad z pacjentem lub za pomocą dziennika wlewów prowadzonego przez chorego, który następnie porównywano z zaleconym przez lekarza schematem), a dodatkowo zaprezentowano skrótowo dane na temat skuteczności terapii rFIX-FP.

W badaniach *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* przedstawiono informacje na temat docelowej wielkości próby – w obu zaplanowano włączenie około 85 chorych z wszystkich 3 krajów łącznie, co miało w pierwszej próbie odzwierciedlać 40%, a w drugiej 50% populacji leczonych rFIX-FP podczas założonego okresu zbierania danych.

W tabeli poniżej podsumowano przepływ chorych w analizowanych badaniach.

Tabela 48. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa).

Badanie	Przepływ chorych w badaniu
<i>Hermans 2020</i>	W badaniu podano tylko, że analizie poddano 84 pacjentów z 23 ośrodków leczenia hemofilii z Włoch, Belgii i Wielkiej Brytanii, którzy otrzymywali rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni
<i>Mancuso 2020a</i>	Do badania włączono 36 pacjentów (10 w wieku < 12 lat i 26 w wieku ≥ 10 lat) z ośrodków leczenia hemofilii ze Stanów Zjednoczonych, Włoch i Niemiec
<i>Oldenburg 2020</i>	W badaniu podano, że z 81 chorych, 72 (89%) pacjentów było leczonych rFIX-FP w ramach profilaktyki, a 59 (73%) otrzymywało także profilaktykę w trakcie wcześniejszej terapii FIX. Informacje na temat epizodów krwawień były dostępne dla 51 pacjentów, z których 42 było leczonych tak wcześniej, jak i rFIX-FP w ramach profilaktyki.

W żadnej z analizowanych prób dotyczącej rzeczywistej praktyki klinicznej stosowania rFIX-FP nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat przepływu pacjentów. W badaniu *Hermans 2020* podano tylko, że analizie poddano 84 pacjentów z 23 ośrodków leczenia hemofilii z Włoch, Belgii i Wielkiej Brytanii, którzy otrzymywali rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni. Do próby *Mancuso 2020a* włączono 36 pacjentów (10 w wieku < 12 lat i 26 w wieku ≥ 10 lat) z ośrodków leczenia hemofilii ze Stanów Zjednoczonych, Włoch i Niemiec. Z kolei w badaniu *Oldenburg 2020* zaznaczono, że wśród 81 pacjentów włączonych łącznie do próby, którzy otrzymywali rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni, informacje na temat epizodów krwawień były dostępne dla 51 pacjentów, z których 42 było leczonych tak wcześniej, jak i rFIX-FP w ramach profilaktyki.

## 7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich analizowanych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono chorych z hemofilią B. W żadnym z badań w kryteriach włączenia nie sprecyzowano stopnia jej ciężkości, ale w próbie *Hermans 2020* w opisie analizowanej populacji podano, że u 92,8% chorych określono ją jako ciężką, z kolei w badaniu *Oldenburg 2020* ciężka hemofilia występowała u 67,2% pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Pomimo, iż w badaniu *Mancuso 2020a* nie sprecyzowano u jakiego odsetka pacjentów występowała ciężka postać hemofilii B, to uznano, że z racji przeprowadzonego w publikacji odniesienia do badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*, populacja ta była zbliżona pod tym względem do poszukiwanej w niniejszym raporcie. Ponadto w badaniach *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* wskazano, że choroba musiała być leczona rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni. Do badań włączono pacjentów płci męskiej, zarówno dzieci, jak i dorosłych i młodzież. W próbie *Oldenburg 2020* wcześniejsze leczenie było dopuszczalne lub nie – w pierwszym przypadku wymagano co najmniej 8 tygodni wcześniejszego leczenia produktami FIX.

Do próby *Hermans 2020* z kolei włączano pacjentów leczonych wcześniej czynnikiem SHL-FIX (z ang. *standard half-life factor IX*) – charakterystyki wyjściowe pacjentów wskazują, że wszyscy chorzy otrzymywali przed włączeniem do badania pdFIX lub rFIX (nonakog alfa). W badaniu *Mancuso 2020a* kryteria włączenia nie definiowały czy wcześniejsze leczenie było możliwe. W żadnym z analizowanych badań nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wykluczenia, ale w próbie *Mancuso 2020a* podano, że żaden z włączonych chorych nie otrzymywał (obecnie lub wcześniej) rFIX-FP w ramach badań klinicznych.

Szczegóły dotyczące kryteriów włączenia w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Kryteria selekcji w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenakog alfa).

Kryterium	<i>Hermans 2020</i>	<i>Mancuso 2020a</i>	<i>Oldenburg 2020</i>
Jednostka chorobowa	Hemofilia B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości <sup>^</sup> ), która była leczona rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni w 23 ośrodkach terapii hemofilii z terenów Włoch, Belgii i Wielkiej Brytanii	Hemofilia B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości), leczona rFIX-FP w 3 ośrodkach terapii hemofilii z terenów Stanów Zjednoczonych, Włoch i Niemiec	Hemofilia B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości), która była leczona rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni w ośrodkach z terenu Niemiec
Wiek	Dzieci ( $\leq 11$ lat) i dorośli oraz młodzież ( $\geq 12$ lat)	Dzieci oraz dorośli i młodzież	Dzieci oraz dorośli i młodzież
Płeć	męska	męska	męska
Wcześniejsze leczenie	Wcześniejsza terapia czynnikiem SHL-FIX (z ang. <i>standard half-life factor IX</i> ) <sup>^^</sup>	nie sprecyzowano	możliwe (w tym przypadku wymagano co najmniej 8 tygodni wcześniejszego leczenia produktami FIX) lub nie
Kryteria wykluczenia	■ nie zdefiniowano	■ nie zdefiniowano <sup>^^^</sup>	■ nie zdefiniowano

<sup>^</sup> podano, że u 92,8% chorych zdefiniowano ją jako ciężka;

<sup>^^</sup> charakterystyki wyjściowe pacjentów wskazują, że wszyscy chorzy otrzymywali wcześniejszą terapię produktami FIX (pdFIX lub rFIX [nonakog alfa]);

<sup>^^^</sup> podano, że żaden z włączonych chorych nie otrzymywał (obecnie lub wcześniej) rFIX-FP w ramach badań klinicznych.

## 7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki wyjściowe chorych uwzględnionych w analizowanych badaniach. Zestawiono wybrane charakterystyki pacjentów, istotne z punktu widzenia niniejszej analizy – wiek, masę ciała czy dane o wcześniej prowadzonej terapii.



Tabela 50. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (*albutrepenonakog alfa*).

Oceniany parametr	Hermans 2020			Mancuso 2020a			Oldenburg 2020^^	
	Włochy	Belgia	Wielka Brytania	Stany Zjednoczone	Włochy	Niemcy	≥ 12 lat	ogółem
Liczba chorych^	49	10	25	7	14	15	67	81
Wiek, średnia (SD) [lata]	28,0 (15,1)	33,4 (17,3)	33,8 (16,4)	zakres: 6-44	zakres: 5-76	zakres: 1-64	31,44 (14,4); mediana 26,0 (zakres: 12,0-76,0)	25,0 (17,0); mediana 24,0 (zakres: 2,0-76,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	60,4 (20,3)	66,4 (5,3)	70,5 (15,8)	bd.	bd.	bd.	76,8 (SD: 12,2); mediana 75,0 (zakres: 43,0-125,0)	68,4 (24,1); mediana 73,0 (zakres: 12,0-125,0)
Ciężka hemofilia B	48 (98,0%)	7 (70,0%)	23 (92,0%)	bd.	bd.	bd.	45 (67,2%)	54 (66,7%)
Łagodna/umiarkowana hemofilia B	1 (2,0%)	3 (30,0%)	2 (8,0%)	bd.	bd.	bd.	22 (32,8%)	27 (33,3%)
Wcześniejszy schemat leczenia – profilaktyka, n (%)	44 (89,8%)	7 (70,0%)	22 (88,0%)	bd.	bd.	bd.	53 (79,1%)	59 (72,8%)
Wcześniejszy schemat leczenia – podanie dożne, n (%)	5 (10,2%)	3 (30,0%)	3 (12,0%)	bd.	bd.	bd.	12 (17,9%)*	16 (19,8%)#
Wcześniejsze leczenie – rFIX, n (%)	41 (83,7%)**	10 (100%)**	24 (96,0%)**	bd.	bd.	bd.	42 (62,7%)**	51 (63,0)**
Wcześniejsze leczenie – pdFIX, n (%)	8 (16,3%)	0 (0%)	1 (4,0%)	bd.	bd.	bd.	23 (34,3%)	24 (29,6%)

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

\*\* nonakog alfa;

# 6 (7,4%) pacjentów nie otrzymało wcześniej leczenia;

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

^^ wśród 42 pacjentów, którzy byli leczeni profilaktyką przed i w trakcie badania 76% chorych miało ciężką hemofilię B, 19% umiarkowaną, a 5% łagodną.

łącznie w prezentowanych poniżej analizach z 3 badań dotyczących oceny skuteczności stosowania rFIX-FP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono 187 pacjentów. W badaniu *Mancuso 2020a* nie podano u ilu pacjentów występowała ciężka hemofilia B, natomiast w próbie *Hermans 2020* taką postać schorzenia miało 92,8% chorych, a w próbie *Oldenburg 2020* 66,7% chorych z populacji ogólnej badania i 67,2% pacjentów w wieku ≥ 12 lat.

W badaniach *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* średni wiek (w zależności od analizowanego ośrodka i biorąc pod uwagę populację ogólną drugiej próby) mieścił się w zakresie od 25 do około 34 lat. W próbie *Mancuso 2020a* podano z kolei jedynie, że zakres wiekowy analizowanych pacjentów wynosił 1-76 lat.

W badaniu *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* średnia masa ciała mieściła się w zakresie 60,4-70,5 kg – nieco wyższa była wśród pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat z próby *Oldenburg 2020* i wynosiła 76,8 kg.

Wcześniejsze leczenie w postaci profilaktyki stosowano u 86,9% pacjentów z badania *Hermans 2020* oraz 72,8% pacjentów z populacji ogólnej i 79,1% chorych w wieku  $\geq 12$  lat próby *Oldenburg 2020* (odpowiednio 2 i 6 chorych nie otrzymało wcześniej terapii). Najczęstszym preparatem FIX stosowanym przed rFIX-FP był nonakog alfa.

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

Informacje o schemacie leczenia rFIX-FP zastosowanym w poszczególnych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Opis interwencji ocenianej w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniających pacjentów w populacji mieszanej, *Idelvion (albutrepenonakog alfa)*.

Badanie	Interwencja
<i>Hermans 2020</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> 100% chorych otrzymywała profilaktykę rFIX-FP: 61/73<sup>^</sup> (83,6%) pacjentów otrzymywało lek co 7-12 dni, 9 (12,3%) co 14 dni, a 2 (2,7%) co 15 dni; w przypadku chorych w wieku <math>\leq 11</math> lat 9 (90%) pacjentów otrzymywało lek co 7 dni lub rzadziej, w tym 3 pacjentów otrzymujących analizowaną terapię co 14-15 dni</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>Mancuso 2020a</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> 100% chorych otrzymywała profilaktykę rFIX-FP: w Stanach Zjednoczonych co 7 dni w dawce 40 IU/kg (n = 5) lub 50 IU/kg (n = 2); we Włoszech co 7 dni w dawce 28-45 IU/kg (n = 8), co 10 dni w dawce 35-41 IU/kg (n = 2) lub co 14 dni w dawce 50-58 IU/kg (N = 4); w Niemczech co 7 dni w dawce 24-50 IU/kg (n = 15)</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>
<i>Oldenburg 2020</i>	<p><b>Profilaktyka:</b> 89,6% chorych w wieku <math>\geq 12</math> lat otrzymywała profilaktykę rFIX-FP w średniej tygodniowej dawce 44,1 IU/kg w postaci wlewu dożylnego (41 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 co 2-3 dni, 3 co 3,5 dnia, 2 co 4-6 dni, 9 co 9-11 dni, 3 co 14 dni i 1 co 21 dni); część pacjentów otrzymała także rFIX-FP jako podanie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia lub okołozabiegowo; w populacji ogólnej badania leczenie profilaktyczne rFIX-FP otrzymało 88,9% pacjentów</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>

<sup>^</sup> chorzy, którzy przeszli z wcześniejszej profilaktyki FIX na profilaktykę rFIX-FP.

W dwóch analizowanych badaniach podano, że 100% chorych otrzymywało rFIX-FP jako profilaktykę (*Hermans 2020* i *Mancuso 2020a*). Z kolei w badaniu *Oldenburg 2020* taki typ terapii otrzymało 89,6% chorych w wieku  $\geq 12$  lat oraz 88,9% pacjentów z populacji ogólnej badania. W próbie *Mancuso 2020a* i *Oldenburg 2020* większość pacjentów otrzymywała dawkę analizowanego leku co 7 dni (odpowiednio 83,3% i 68%), natomiast w badaniu *Hermans 2020* co 7-12 dni (83,6%).

Tylko w badaniu *Oldenburg 2020* podano informację o średniej tygodniowej dawce rFIX-FP w ramach leczenia profilaktycznego, która wynosiła 44,1 IU/kg. Z kolei w próbie *Mancuso 2020a* autorzy podali, że zakres trwania terapii rFIX-FP wyniósł 10-24 miesięcy w ośrodku ze Stanów Zjednoczonych, 9-22 miesięcy na terenie Włoch i 4-31 miesięcy w ośrodku niemieckim. Natomiast w badaniu *Hermans 2020* autorzy podali tylko, że u pacjentów otrzymujących wcześniej profilaktykę nanokogiem alfa po przejściu na leczenie profilaktyczne rFIX-FP średnia tygodniowa dawka wyniosła 39,7 IU/kg.

## 7.4 Skuteczność kliniczna

### 7.4.1 Epizody krwawień

W badaniu *Hermans 2020* przedstawiono informacje na temat średniej ABR, średniej AsBR oraz odsetka chorych z brakiem krwawień ogółem, jak i brakiem krwawień spontanicznych w podziale na ośrodki z poszczególnych krajów biorących udział w próbie oraz na leczenie rFIX-FP i wcześniej podawane preparaty FIX. Dane, które autorzy zaprezentowali dla 73 chorych, którzy przeszli z wcześniejszej profilaktyki FIX na profilaktykę rFIX-FP, z 84 pacjentów ogółem (86,9%), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Ocena epizodów krwawień, badanie *Hermans 2020*.

Parametr	Włochy*		Belgia		Wielka Brytania	
	rFIX-FP (N = 44)	Wcześniejszy FIX (N = 44)	rFIX-FP (N = 7)	Wcześniejszy FIX (N = 7)	rFIX-FP (N = 22)	Wcześniejszy FIX (N = 22)
Średnia ABR (SD)	0,2 (0,4)	3,5 (5,7)	0,4 (0,8)	6,6 (3,4)	1,0 (0,9)	3,1 (1,4)
Średnia AsBR (SD)	0,02 (0,2)	0,7 (1,0)	0,0 (0,0)	3,0 (3,3)	0,4 (0,6)	2,0 (1,5)
Odsetek chorych z brakiem krwawień ogółem	84,1%	13,6%	71,4%	14,3%	36,4%	0%
Odsetek chorych z brakiem krwawień spontanicznych	97,7%	50,0%	100,0%	42,9%	63,6%	22,7%

\* badacze podali, że u pacjentów z włoskiego ośrodka w wieku  $\geq 12$  lat, średnia ABR/AsBR (SD) zmniejszyła się z 2,8 (2,0)/0,9 (1,1) do 0,1 (0,3)/0,03 (0,02) po przejściu z terapii FIX na rFIX-FP – odnotowano także wzrost odsetka pacjentów bez krwawień ogółem, jak i krwawień spontanicznych (były one odpowiednio 14,9 i 2,5 razy wyższe).

Badacze podali, że przejście z profilaktyki FIX na terapię profilaktyczną z użyciem rFIX-FP doprowadziło do redukcji średniej ABR o 94,3% w ośrodkach z Włoch, o 93,9% w ośrodkach z Belgii i o 67,7% w ośrodkach z Wielkiej Brytanii. Podobnie było w przypadku oceny średniej AsBR. Także odsetek chorych bez krwawień ogółem, jak i brakiem krwawień spontanicznych był znacznie większy podczas terapii rFIX-FP niż z zastosowaniem wcześniejszych preparatów FIX, odpowiednio 36,4-84,1% vs 0-14,3% oraz 63,6-100% vs 22,7-50%.

Z kolei w próbie *Mancuso 2020a* zaprezentowano informacje na temat mediany ABR, liczby chorych, u których wystąpiły krwawienia oraz szczegóły opis rodzaju krwawień. Badacze wskazali, że podczas okresu obserwacji częstość oraz liczba krwawień była niska. Dane podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 53. Ocena epizodów krwawień, badanie *Mancuso 2020a*.

Parametr	Stany Zjednoczone		Włochy	Niemcy
	Chorzy przestrzegający zaleceń (N = 4)	Chorzy nieprzestrzegający zaleceń (N = 3)	Chorzy przestrzegający zaleceń (N = 14)	Chorzy przestrzegający zaleceń (N = 15)
Median ABR (zakres)	0,50 (0,0-1,0)	0,00 (0,0-3,0)	0,00 (0,0-1,5)	0,66 (0,0-2,5)#
Liczba chorych, u których wystąpiły krwawienia	2	2	6	8
Rodzaj krwawień	Drobne <sup>^</sup> : utrata zębów (n = 1), do stawu (n = 1)	Poważne <sup>^^</sup> : w obrębie mięśnia biodrowo-łędźwiowego (n = 1), do określonego stawu (n = 1), do stawu (n = 1)	Drobne: pourazowe do stawu (n = 3), spontaniczne do stawu (n = 2)  Poważne: spontaniczne do stawu z zapaleniem błony maziowej (n = 1)	Pourazowe w obrębie mięśni (n = 3), pourazowe do stawu (n = 3), w obrębie oka (operacja, n = 1), spontaniczne do stawu (n = 3), do stawu (n = 1)

# dane nie były dostępne dla 2 pacjentów;

<sup>^</sup> za drobne krwawienia uznawano epizody nie wymagające więcej niż 1-2 dawek;

<sup>^^</sup> za poważne krwawienia uznawano epizody wymagające leczenia w ośrodku zajmującym się hemofilią.

W badaniu *Oldenburg 2020* podano natomiast, że średnia ABR (dla wszystkich pacjentów, nie tylko w wieku  $\geq 12$  lat i bez względu na dawkowanie) podczas profilaktyki rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni wyniosła 0,3 (SD: 0,6) w porównaniu do 2,6 (SD: 2,9) podczas terapii wcześniejszymi produktami FIX. Odpowiednio wśród tych pacjentów u 81% nie stwierdzono żadnych krwawień w porównaniu do 24% (mediany wyniosły odpowiednio 0 i 1,2). W podgrupie chorych, które zmieniły profilaktykę nonakogiem alfa na rFIX-FP wartości średniej ABR spadły z 3,2 (SD: 3,1) na 0,4 (SD: 0,7). Podobne obserwacje poczyniono biorąc pod uwagę profilaktykę rFIX-FP przez co najmniej 12 i 26 tygodni, odpowiednio redukcja średniej ABR z 3,3 (SD: 3,1) podczas terapii nonakogiem alfa na 0,3 (SD: 0,6) i z 2,8 (SD: 2,7) na 0,3 (SD: 0,7) (przy tym zwiększył się odsetek pacjentów bez krwawień, odpowiednio z 15% do 79% i z 19% do 81%). Z kolei w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat leczonych rFIX-FP co 7 dni odnotowano redukcję średniej ABR do 0,3 (SD: 0,7) wobec wcześniejszej wartości 3,5 (SD: 3,2) podczas terapii nonakogiem alfa. Wśród 5 chorych, którzy zmienili schemat leczenia z podania doraźnego na leczenie profilaktyczne, średni czas leczenia rFIX-FP wyniósł 45 tygodni (mediana 50 tygodni, zakres 32-54), natomiast czas leczenia wcześniejszymi lekami wynosił 52 tygodnie. Średnia ABR uległa zmniejszeniu od 5,3 (SD: 2,8) do

0,2 (SD: 0,4) u tych pacjentów. U 4 (80%) stwierdzono zmniejszenie ABR do 0 (od zakresu 1-8), a u 1 pacjenta odnotowano zmniejszenie ABR od 5 do 1. Dane podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 54. Ocena epizodów krwawień, badanie *Oldenburg 2020*.

Parametr*	rFIX-FP		Wszystkie wcześniejsze FIX	Nanokog alfa	pdFIX
	Ogółem	Dawkowanie co 7 dni			
Średnia ABR (SD), populacja ogółem	0,3 (0,6) (n = 42)	0,4 (0,7) (n = 28)	2,6 (2,9) (n = 42)	3,2 (3,1) (n = 28)	1,4 (1,9) (n = 14)
Odsetek chorych z brakiem krwawień ogółem, populacja ogółem	34 (81%)	21 (75%)	10 (24%)	4 (14%)	6 (43%)
Średnia ABR (SD), chory w wieku ≥ 12 lat	0,2 (0,6) (n = 38)	0,3 (0,7) (n = 25)	2,8 (3,0) (n = 38)	3,5 (3,2) (n = 25)	1,5 (2,0) (n = 13)
Odsetek chorych z brakiem krwawień ogółem, pacjenci w wieku ≥ 12 lat	32 (84%)	20 (80%)	9 (24%)	4 (16%)	5 (38%)

\* przedstawiono informacje o chorych, którzy przeszli z leczenia profilaktycznego wcześniejszymi FIX na terapię profilaktyczną rFIX-FP (n = 42).

#### 7.4.2 Zużycie leku

W próbie *Hermans 2020* autorzy podali, że w okresie stosowania wcześniejszych preparatów FIX tylko 7/73 pacjentów (9,6%) otrzymywało profilaktykę raz na tydzień, ale po przejściu na terapię rFIX-FP u większości analizowanych pacjentów stwierdzono redukcję częstości podawania dawki: 61/73 (83,6%) pacjentów otrzymywało lek co 7-12 dni, 9 (12,3%) co 14 dni, a 2 (2,7%) co 15 dni. Biorąc natomiast pod uwagę tylko dorosłych pacjentów, profilaktykę FIX co 7 dni otrzymywało tylko 5,9% chorych, natomiast po przejściu na terapię rFIX-FP wszyscy pacjenci otrzymywali dawkowanie co 7 dni lub rzadziej. Ponadto w analizowanej próbie przedstawiono także informacje o redukcji średnich dawek stosowanej profilaktyki, która wyniosła w ośrodkach włoskich 54%, w ośrodkach z Belgii 71%, a w ośrodkach z Wielkiej Brytanii 59%. W przypadku tylko osób dorosłych podano dodatkowo, że średnie zużycie nonakogu alfa wynosiło 86,8 IU/kg/tydzień, natomiast rFIX-FP 39,7 IU/kg/tydzień, co oznaczało 54% redukcję. Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Średnia dawka stosowanych leków, badanie *Hermans 2020*.

Parametr	Stany Zjednoczone		Belgia		Wielka Brytania	
	rFIX-FP (N = 44)	Wcześniejszy FIX (N = 44)	rFIX-FP (N = 7)	Wcześniejszy FIX (N = 7)	rFIX-FP (N = 22)	Wcześniejszy FIX (N = 22)
Średnia dawka, IU/kg/tydzień (SD)	38,6 (16,5)	84,4 (34,4)	30,3 (11,5)	103,1 (60,9)	29,2 (8,5)	71,7 (18,9)

W badaniu *Mancuso 2020a* przedstawiono informacje o przestrzeganiu przepisane go schematu leczenia (*treatment adherence*). Podano, że w 2 spośród 3 biorących udział w próbie ośrodków wszyscy pacjenci przestrzegali zaleconego schematu leczenia. Tylko w amerykańskim ośrodku terapii hemofilii odsetek ten był niższy i wyniósł 57,1% – u 3 pacjentów stwierdzono brak zgodności z zalecaną terapią na skutek utraty ubezpieczenia (chorzy przeszedł na terapię doraźną), braku możliwości refundacji analizowanej terapii w ramach ubezpieczenia oraz niewystarczającego czasu i komunikacji ze strony rodziców do motywacji dziecka do przestrzegania zaleceń lekarskich. Badacze podali także informację o najniższej aktywności FIX (*trough*; %), która u chorych przestrzegających zaleceń w ośrodku amerykańskim wyniosła 8,4 (SD: 5,3), u pacjentów z tego ośrodka bez *adherence* 7,4 (SD: 5,7) oraz 14,2 (SD: 5,3) i 10,6 (SD: 8,4) odpowiednio u pacjentów z ośrodka włoskiego i niemieckiego (w ostatnim ośrodku nie były dostępne dane dla 4 pacjentów).

Z kolei w próbie *Oldenburg 2020* podano, że biorąc pod uwagę wszystkich 72 chorych leczonych rFIX-FP w ramach profilaktyki średnia dawka wyniosła 44,2 IU/kg/tydzień (zakres: 21-91). Średnia dawka nonakogu alfa była przy tym prawie dwa razy większa i wynosiła 85,5 IU/kg/tydzień (dla 42 chorych; zakres: 47-136, a średnia dawka pdFIX wynosiła 74,5 IU/kg/tydzień (dla 17 pacjentów; zakres: 18-111). W podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat średnia tygodniowa dawka rFIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 44,1 IU/kg (zakres: 21-82; n = 60), przy zużyciu nonakogu alfa i pdFIX wynoszącym odpowiednio 84,3 IU/kg (zakres: 47-133; n = 37) i 74,0 IU/kg (zakres: 18-111; n = 16).

Biorąc pod uwagę tylko pacjentów z danymi dla zużycia wcześniejszych FIX było podobnie. Bez względu na wiek średnie zużycie tygodniowe rFIX-FP wynosiło 42,5 IU/kg w porównaniu do 85,5 IU/kg nonakogu alfa (n = 42) i 47,1 IU/kg rFIX-FP w porównaniu do 74,5 IU/kg pdFIX. Średnie zużycie tygodniowe wszystkich produktów (nonakogu alfa i pdFIX) wynosiło 82,3 IU/kg i było o 88% większe w porównaniu do 43,8 IU/kg dla rFIX-FP (N = 59). W przypadku chorych w wieku  $\geq 12$  lat średnia tygodniowa dawka rFIX-FP wyniosła 42,4 IU/kg względem 84,3 IU/kg dla nonakogu alfa (n = 37), 44,4 IU/kg względem 74,0 IU/kg dla pdFIX (n = 16) i 43,0 IU/kg względem 81,2 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX (n = 53). Główne dane podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 56. Średnia dawka stosowanych leków, badanie *Oldenburg 2020*.

Parametr*	rFIX-FP	Wcześniejsze FIX
Średnia dawka, IU/kg/tydzień, populacja ogólna (n = 59)	43,8	82,3
Średnia dawka, IU/kg/tydzień, chorzy w wieku ≥ 12 lat (n = 53)	43,0	81,2

\* przedstawiono informacje dla pacjentów z danymi dla zużycia wcześniejszych FIX.

## 8 Badania oceniające długo działające preparaty (Idelvion i Alprolix) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – rzeczywista efektywność praktyczna

### 8.1 Badanie Rampotas 2020

#### 8.1.1 Opis metodyki włączonego badania

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

Badanie *Rampotas 2020* było jednośrodkowym, retrospektywnym badaniem kohortowym. W badaniu analizowano dane dotyczące dorosłych i dzieci, będących pacjentami ośrodka *Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre*. Głównym celem badania było potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa niższych dawek czynników EHL-FIX, zgodnie z praktyką stosowaną w Wielkiej Brytanii. Wyniki zostały przedstawione w populacji mieszanej (dorosłych oraz dzieci). Wszyscy chorzy otrzymywali uprzednio terapię czynnikiem SHL-FIX. Pacjenci włączeni do badania zostali przydzieleni do terapii lekiem Idelvion (rekombinowany czynnik IX połączony z rekombinowaną albuminą) lub Alprolix (rekombinowany czynnik IX, białko fuzyjne Fc). Badanie oceniono jako próbę słabej jakości – otrzymało 3/8 punktów w skali NICE. Autorzy nie podali źródła finansowania badania. Podsumowanie metodyki opisywanej próby przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 57 Charakterystyka metodyki włączonego badania *Rampotas 2020*; Idelvion vs Alprolix w populacji mieszanej.

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOT-MiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Rampotas 2020</i> <sup>^</sup>	Retrospektywne badanie kohortowe	IVA	3/8	12 miesięcy, przed rozpoczęciem badania oraz 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia	20 (7 Idelvion vs 13 Alprolix)	Ocena farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa	1 (Wielka Brytania)	bd.

<sup>^</sup> W badaniu uczestniczyły osoby dorosłe oraz dzieci, jednak autorzy nie przedstawili wyników z podziałem na grupy wiekowe bd. brak danych.

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

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

Tabela 58 Przepływ chorych w badaniu *Rampotas 2020*; Idelvion vs Alprolix w populacji mieszanej.

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

bd. brak danych;

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

## 8.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 8.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączono retrospektywnie chorych z ciężką postacią hemofilii typu B, będących pacjentami ośrodka *Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre*. Autorzy nie przedstawili kryteriów włączenia i wykluczenia. Uwzględnieni w badaniu pacjenci otrzymywali wcześniej terapię czynnikiem IX o standardowym działaniu (SHL-FIX) przez co najmniej 12 miesięcy.

### 8.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

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

Tabela 59. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badania *Rampotas 2020*; Idelvion vs Alprolix.

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

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

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

Tabela 60. Opis interwencji ocenianej w badaniu *Rampotas 2020*; Idelvion (albutrepenakog alfa) vs Alprolix (eftrenakog alfa).

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

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

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

## 8.1.4 Skuteczność kliniczna

### 8.1.4.1 Epizody krwawień

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

Szczegóły oceny częstości krwawień przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Ocena średniorocznej częstości krwawień, badanie *Rampotas 2020*.

Oceniany parametr	Idelvion (N = 7)	Alprolix (N = 13)	Ogółem (EHL-FIX) N = 20	Poprzednia terapia (SHL-FIX) N = 20	Istotność różnic EHL-FIX vs SHL-FIX
ABR, mediana (IQR) <sup>^</sup>	2 (1; 6)	4 (1; 5)	3 (1; 5,25)	3 (1; 5)	$p = 0,95$
ABR krwawień spontanicznych, mediana (IQR)	bd.	bd.	1,5 (0; 3)	0,5 (0; 3)	$p = 0,57$

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

bd. brak danych;

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

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

Mediana rocznej częstości występowania krwawienia była mniejsza w grupie pacjentów otrzymujących Idelvion w porównaniu do leczenia Alprolixem, 2 (IQR: 1; 6) vs 4 (IQR: 1; 5). Dodatkowo, minimalne stężenie czynnika IX u pacjentów przyjmujących Idelvion było wyższe w porównaniu do wyników u pacjentów leczonych Alprolixem, mediana 0,075 (IQR: 0,047; 0,08) IU/ml vs 0,04 (IQR: 0,03; 0,05) IU/ml. Ogółem, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy wcześniej stosowanymi produktami FIX (SHL-FIX), a produktami o wydłużonym działaniu, podawanymi w mniejszej dawce (EHL-FIX), co sugeruje podobną efektywność nowych preparatów, przy możliwości zmniejszenia stosowanej dawki i częstości podawania. W badaniu częstotliwość podawania leku po przejściu na EHL-FIX uległa zmniejszeniu o 52% w stosunku do schematów SHL-FIX, co oznaczało, że przeciętnie rocznie pacjent otrzymywał 52 iniekcje, zamiast 121. 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).

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

#### 8.1.4.2 Jakość życia

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

wyniku skali EQ-5D-5L. Autorzy nie przedstawili szczegółowych danych osobno dla Idelvionu i Alprolixu. Podsumowanie w tabeli poniżej.

Tabela 62. Ocena QoL, badanie *Rampotas 2020*.

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

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

### 8.1.5 Bezpieczeństwo

W odniesieniu do bezpieczeństwa, autorzy *Rampotas 2020* opisali 4 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do zakończenia leczenia ocenianymi lekami, i powrotu pacjentów do poprzednio stosowanej terapii. W przypadku Idelvionu, u jednego z chorych wystąpiło krwawienie spontaniczne w kolanie, dwukrotnie w ciągu 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, pomimo minimalnego poziomu czynnika IX 0,08 IU/ml – w ciągu 8 miesięcy od powrotu do poprzedniego schematu leczenia, u pacjenta nie stwierdzono dalszych epizodów krwawienia. U drugiego pacjenta odnotowano częstsze niż oczekiwane epizody krwawienia – w ciągu 5 miesięcy wystąpiły u niego 3 spontaniczne krwawienia oraz 2 krwotoki w wyniku urazu, co stanowiło dwukrotnie większą częstość krwawień w porównaniu do tych odnotowywanych w czasie leczenia SHL-FIX (informacje dotyczące minimalnego poziomu czynnika IX u tego pacjenta nie zostały uzyskane). W przypadku trzeciego chorego raportowano spontaniczne krwawienie w łokciu niedługo po zakończeniu 12-miesięcznej terapii Idelvionem (zarejestrowany minimalny poziom czynnika IX: 0,07 IU/ml), co wpłynęło na decyzję pacjenta o powrocie do stosowanej wcześniej terapii. W odniesieniu do leczenia Alprolixem, odnotowano 1 przypadek pacjenta, u którego po 8 miesiącach podawania leku zaobserwowano rumień w miejscu wstrzyknięcia, który rozprzestrzenił się po całej klatce piersiowej i towarzyszyło mu uczucie „szczypania” (z ang. "stinging" feeling), pacjentowi towarzyszyły również objawy uczucia nadchodzącego omdlenia. Autorzy zaznaczyli, że u żadnego z pacjentów przyjmujących Idelvion oraz Alprolix nie wytworzyły się inhibitory czynnika IX.

## 8.2 Badanie *Malec 2020*

Dodatkowo, odnaleziono jedną publikację (*Malec 2020*), w której przedstawione są dane dotyczące spontanicznych krwawień (z ang. *spontaneous bleeding*) oraz słabą odpowiedź na krwawienie (z ang. *poor bleeding response*) związana z produktami z czynnikiem IX o wydłużonym okresie półtrwania w wybranych ośrodkach leczenia hemofilii w USA. Ogółem, w publikacji przedstawionej w formie listu do redakcji przedstawiono dane dotyczące pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu B z 4 amerykańskich ośrodków HTC (z ang. *Hemophilia Treatment Centers*), w tym dwóch leczących zarówno osoby dorosłe jak i dzieci, jak również dwóch przeznaczonych dla dzieci. Łącznie 77 pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu B było leczonych w ośrodkach HTC, w tym 55 (77%) podawano koncentraty FIX o wydłużonym okresie półtrwania, z czego 24 (34%) otrzymywało rFIX-FP oraz 31 (44%) otrzymywało rFIX-FC, przy czym żaden pacjent nie przeszedł na terapię glikopeligowanym koncentratem FIX (z ang. *glycopegylated recombinant FIX*). Badanie było próbą niskiej jakości, uzyskując 5/8 punktów w skali NICE.

W sumie u 13 (17%) pacjentów ze wszystkich ośrodków odnotowano spontaniczne krwawienia, niewielkie krwotoki powstałe w wyniku urazu (z ang. *minimally traumatic bleeding*) lub słabą kontrolowalne krwawienie. Nadmienić należy, że autorzy wskazali medianę wieku tej kohorty, która wynosiła 14,5 (zakres: 1,4 – 22) lat. Szczegółowe dane dotyczące liczby pacjentów ze spontanicznymi krwawieniami/niewielkimi krwotokami powstałymi w wyniku urazu lub słabo kontrolowanym krwawieniem w każdym z ośrodków według klasyfikacji względem produktów o wydłużonym okresie półtrwania (EHL) zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 63. Liczba pacjentów ze spontanicznymi krwawieniami/niewielkimi krwotokami powstałymi w wyniku urazu lub słabo kontrolowanym krwawieniem w każdym z ośrodków względem klasyfikacji względem produktów EHL.

Terapia <sup>^</sup>	Ośrodek 1	Ośrodek 2	Ośrodek 3	Ośrodek 4
rFIX-FP (n = 24)	4/8	3/4	4/7	2/5
rFIX-FC (n = 24) <sup>^^</sup>	0/7	0/4	0/4	0/2

<sup>^</sup> W tabeli pominięto grupę pacjentów otrzymujących rFIX-GP;

<sup>^^</sup> Liczba pacjentów otrzymujących rFIX-FC przedstawiona w publikacji *Malec 2020* wynosiła 31 (str. 1), przedstawiona w tabeli w publikacji *Malec 2020* w tabeli nr 1 (str. 2) wynosiła 24, natomiast wynikająca z sumy pacjentów przedstawionej w tej samej tabeli wynosiła 17.

Ogółem, jak wskazano powyżej łącznie u 13 pacjentów zostały odnotowane zdarzenia związane ze spontanicznymi krwawieniami/niewielkimi krwotokami powstałymi w wyniku urazu lub słabo kontrolowanym krwawieniem, przy czym wszystkie te przypadki wystąpiły u pacjentów otrzymujących rFIX-FP, nie odnotowano natomiast żadnych przypadków w grupie pacjentów otrzymujących rFIX-FC.



## 9 Jakościowe porównanie rFIX-FP z preparatem eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX-FC w populacji dzieci < 12 lat.

### 9.1 Porównanie zestawianych badań

Zbiorcze porównanie farmakokinetyki, a także skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania rFIX-FP w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi rFIX-FC (Alprolix) u dzieci < 12 lat wykonano na podstawie trzech badań opisujących rFIX-FP (*PROLONG-9FP*, *Hermans 2020* oraz *Oldenburg 2020*) oraz 2 prób oceniających rFIX-FC: *Kids B-LONG* oraz *PUPS B-LONG*. Dodatkowo włączono dwa badania opisujące fazy wydłużone dla prób *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*, odpowiednio *PROLONG-9FPc* i *B-YOND*.

W próbach *PROLONG-9FP* oraz *Kids B-LONG* i *PUPS B-LONG* przeprowadzono zarówno ocenę farmakokinetyki, jak również skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa i każda z tych prób była prospektywnym badaniem pretest/posttest. Z kolei badania *Hermans 2020* oraz *Oldenburg 2020* miały charakter retrospektywny i przedstawiono w nich tylko ocenę skuteczności. Podsumowanie najważniejszych cech analizowanych badań zebrano w tabeli poniżej.



Tabela 64. Zestawienie analizowanych badań, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Parametr	rFIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27 <sup>^</sup>	rFIX-FP (Oldenburg 2020) N = 14	rFIX-FP (Hermans 2020) N = 11	rFIX-FC (Kids B-LONG) <sup>^</sup> N = 30	rFIX-FC (PUPS B-LONG) N = 28
Nazwa produktu leczniczego	albutrepenonakog alfa (Idelvion)	albutrepenonakog alfa (Idelvion)	albutrepenonakog alfa (Idelvion)	eftrenonakog alfa (Alprolix)	eftrenonakog alfa (Alprolix)
Metodyka	prospektywne, pretest/post-test	retrospektywne	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	prospektywne, pretest/post-test	prospektywne, pretest/post-test
Zakres oceny wykorzystany w porównaniu	analiza farmakokinetyki, analiza skuteczności, analiza bezpieczeństwa	analiza skuteczności	analiza skuteczności	analiza farmakokinetyki, analiza skuteczności, analiza bezpieczeństwa	analiza farmakokinetyki, analiza skuteczności, analiza bezpieczeństwa
Granica wieku uwzględnianych pacjentów	< 12 lat	< 12 lat (podgrupa)	< 12 lat (podgrupa)	< 12 lat	< 18 lat (w praktyce uwzględniono dzieci w zakresie 0,96-24,00 miesięcy)
Wiek, średnia (SD) [lata]	5,9 (2,93)	4,6 (2,3)	bd.	mediana: 5,0 (IQR: 2,0; 8,0)	mediana: 0,6 (zakres: 0,08-2)*
Wcześniejsze leczenie	tak (rFIX, pdFIX)	leczeni/nieleczeni (rFIX, pdFIX)	tak	tak (rFIX, pdFIX)	nie
Okres leczenia	12-18 miesięcy, średnio 16 miesięcy (62 tyg.)	bd. dla podgrupy dzieci	średnia obserwacji (SD) [tyg.]: 46,3 (34,7) we Włoszech, 19,2 (11,3) w Belgii i 29,7 (18,1) w Wielkiej Brytanii oraz 52 dla dotychczas stosowanych preparatów FIX	26,1 pacjento-lat	57,5 pacjento-lat (dla całej analizowanej grupy)
Schemat dawkowania FIX	PK: 50 IU/kg Profilaktyka: 35-50 IU/kg co 7 dni średnio 47 IU/kg	średnia tygodniowa dawka 45 IU/kg (większość chorych co 7 dni)	100% chorych otrzymywała profilaktykę rFIX-FP: 61/73 <sup>^</sup> (83,6%) pacjentów otrzymywało lek co 7-12 dni, 9 (12,3%) co 14 dni, a 2 (2,7%) co 15 dni; w przypadku chorych w wieku ≤ 11 lat 9 (90%) pacjentów	PK: 50 IU/kg Profilaktyka: początkowo w dawce 50-60 IU/kg, raz w tygodniu**; mediana: 58,6 (IQR: 52,3; 64,8)	Profilaktyka: początkowo w dawce 50 IU/kg raz w tygodniu

Idelvion®  
(albutrepenonakog alfa)

w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B

Parametr	rFIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27 <sup>^</sup>	rFIX-FP ( <i>Oldenburg 2020</i> ) N = 14	rFIX-FP ( <i>Hermans 2020</i> ) N = 11	rFIX-FC ( <i>Kids B-LONG</i> ) <sup>^</sup> N = 30	rFIX-FC ( <i>PUPS B-LONG</i> ) N = 28
			otrzymywało lek co 7 dni lub rzadziej, w tym 3 pacjentów otrzymujących analizowaną terapię co 14-15 dni Średnia tygodniowa dawka wyniosła 44,1 IU/kg		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

Badania prowadzone całkowicie w populacji dzieci różniły się od siebie granicą uwzględnianego wieku – w próbie *PROLONG-9FP* oraz *Kids B-LONG* uwzględniono chorych poniżej 12 roku życia, a średni wiek wyniósł około 6-7 lat, dla ostatniego mediana 5,0 lat. Średni wiek chorych w badaniu *Oldenburg 2020* był tylko trochę niższy niż w próbie *PROLONG-9FP* (4,6 lat). Najmłodszych pacjentów uwzględniono w badaniu *PUPS B-LONG* – uwzględniono w nich chorych wcześniej nie leczonych, a mediana wieku wyniosła nieco ponad pół roku (7,2 miesięcy). W ramach badania *Hermans 2020* opisano podgrupę 11 pacjentów w wieku 0-11 lat, ale nie podano mediany wieku dla tej grupy. Opisywane badania oceniały stosunkowo duże grupy chorych, biorąc pod uwagę rzadkość występowania hemofilii typu B – uwzględniono w nich od 14-30 chorych.

Podobnie jak w próbie *PROLONG-9FP*, większość analizowanych badań uwzględniała chorych, którzy uprzednio otrzymywali już produkty FIX, czy to w ramach rutynowej profilaktyki, czy schematów doraźnych podań. W przypadku rFIX-FP oraz rFIX-FC, wcześniejsze leczenie opierało się głównie na preparatach rFIX (pdFIX otrzymywało 22,2% z badania *PROLONG-9FP* i 10% w próbie *Kids B-LONG*). W próbie *Oldenburg 2020* uwzględniono populację mieszaną – leczonych oraz nieleczonych (w podgrupie dzieci wcześniejszego leczenia nie otrzymało 28,6% pacjentów). Z kolei, w badaniu *PUPS B-LONG* oceniono jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych.

Ocenę farmakokinetyczną, której wyniki przedstawiono w każdym z analizowanych badań, wykonano najczęściej po pojedynczym podaniu preparatu FIX, w dawce 50 IU/kg (w badaniu *PUPS B-LONG* ocena PK została przedstawiona w ograniczonym zakresie i nie podano szczegółów). W próbach *PROLONG-9FP*, *Hermans 2020* i *Kids B-LONG* wszyscy chorzy (odpowiednio N = 27, N = 11 i N = 30) otrzymali rutynową profilaktykę. Natomiast w próbie *Oldenburg 2020* rutynową profilaktykę otrzymało 12/14 (85,7%) chorych, a w próbie *PUPS B-LONG* – 28 (84,8%) chorych, przy czym wyniki przedstawiono osobno dla tej podgrupy.

Preparat rFIX-FP podawano w schemacie cotygodniowym, w dawce 35-50 IU/kg (średnio 47 IU/kg tygodniowo) w badaniu *PROLONG-9FP*, w średniej dawce 44,1 IU/kg w badaniu *Hermans 2020*, a w badaniu *Oldenburg 2020* średnia tygodniowa dawka wynosiła 45 IU/kg (większość pacjentów otrzymywała lek co tydzień). W badaniu *Kids B-LONG* rFIX-FC podawano początkowo w dawce 50-60 IU/kg raz w tygodniu, a następnie kolejne dawki mogły być modyfikowane w zależności od profilu pacjenta, przy czym maksymalna dawka jaką mógł otrzymać pacjent wynosiła 100 IU/kg, natomiast maksymalna częstość administracji leczenia została ustalona na 2 podania w tygodniu. Mediana przeciętnej tygodniowej dawki profilaktycznej wyniosła 58,6 IU/kg. W próbie *PUPS B-LONG* początkowa dawka profilaktyki wynosiła

podobnie – 50 IU/kg co tydzień. Częstotliwość oraz dawkowanie również mogło być modyfikowane w zależności od profilu pacjenta.

## 9.2 Porównanie parametrów farmakokinetycznych

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny farmakokinetycznej dla pojedynczego podania rFIX-FP (50 IU/kg) z wynikami analogicznej oceny dla preparatu Alprolix (rFIX-FC). Dla porównania, zestawiono również wyniki oceny farmakokinetycznej FIX (rFIX lub pdFIX), wykonanej u części chorych przed badaniem *PROLONG-9FP*. Podobne zestawienie przedstawiono również w badaniu *Kids B-LONG* (rFIX-FC vs rFIX), jednak z uwagi na to, że nie zaprezentowano w nim danych dla łącznej populacji dzieci włączonych do próby w formie średniej arytmetycznej, zrezygnowano z jego zamieszczenia w poniższej tabeli. Również ograniczone dane dla badania *PUPS B-LONG* (dane w postaci median jedynie dla IR) nie pozwalały na łatwe porównanie z pozostałymi badaniami, więc zostały przytoczone jedynie w opisie pod tabelą.

Dane w badaniu *PROLONG-9FP* prezentowane były jako średnia wartość wraz z procentowym wskaźnikiem zmienności (% CV), natomiast w badaniu *Kids B-LONG* jako średnia i 95% CI.

Tabela 65. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Parametr	rFIX-FP (PROLONG-9FP) N = 27	FIX <sup>^</sup> (PROLONG-9FP) N = 17	rFIX-FC (Kids B-LONG, < 6 lat) N = 11	rFIX-FC (Kids B-LONG, 6-11 lat) N = 11
<b>Średnia (% CV)</b>				
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	1,01 (22,5)	0,738 (26,8)	0,6 (95% CI: 0,5; 0,7)	0,7 (95% CI: 0,6; 0,9)
AUC [IU×h/dl]	4894 (32,0)	888 (46,9)	23,0 (95% CI: 20,5; 25,5)**	29,4 (95% CI: 24,7; 34,1)**
t <sub>1/2</sub> [h]	91,4 (17,5)	18,6 (33,0)	68,4 (95% CI: 57,4; 79,5)	72,2 (95% CI: 62,0; 82,3)
CL [ml/h/kg]	1,112 (28,2)	6,401 (33,5)	4,4 (95% CI: 3,9; 4,9)	3,6 (95% CI: 3,1; 4,2)
V <sub>ss</sub> [dl/kg]	1,362 (21,8)	1,577 (24,7)	3,73 (95% CI: 3,2; 4,3)*	3,0 (95% CI: 2,5; 3,5)*
MRT [h]	126,5 (17,1)	26,3 (31,4)	85,7 (95% CI: 72,6; 98,7)	84,0 (95% CI: 74,5; 93,6)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* DNAUC [(IU×h/dl)/(IU/kg)];

<sup>^</sup> wcześniejsze podanie rFIX (77,8% w całej grupie) lub pdFIX (22,2% w całej grupie) u pacjentów z badania PROLONG-9FP.

Inkrementalny czynnik odzysku (IR) określa stopień wzrostu aktywności FIX po podaniu jednostkowej dawki preparatu stosowanego w leczeniu zastępczym, wskazuje więc na siłę efektu leczniczego pojedynczej dawki – co za tym idzie, preparaty z wyższą wartością tego parametru wymagają podania mniejszej dawki niż preparaty z niższym IR, by uzyskać taką samą aktywność FIX. Preparat rFIX-FP charakteryzował się wysokim współczynnikiem IR – wyniósł on 1,01 (%CV: 22,5) (IU/dl)/(IU/kg), podczas gdy wartości obserwowane dla rFIX-FC wynosiły 0,6 i 0,7 (IU/dl)/(IU/kg), czyli IR podczas terapii rFIX-FP był wyższy niemal 2-krotnie. Wyniki te są więc zbliżone (wzrost IR około 1,4 razy) do tych obserwowanych w ramach próby *PROLONG-9FP*, gdzie porównano farmakokinetykę rFIX-FP z farmakokinetyką FIX (rFIX lub pdFIX) stosowanego wcześniej u tych samych pacjentów – IR w tej grupie wyniósł 0,738 (SD: 26,8), co było zbliżonym wynikiem do tego obserwowanego w badaniach oceniających rFIX-FC. W przypadku badania *PUPS B-LONG* podano jedynie, że mediana IR w grupie pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne wynosiła 0,7 (IQR: 0,7; 0,8) (IU/dl)/(IU/kg) i utrzymywała się stabilnie przez cały okres badania.

Preparat rFIX-FP charakteryzował się również wysoką całkowitą ekspozycją na lek w czasie: AUC 4894 (%CV: 32,0) IU×h/dl. Z uwagi na fakt, że w przypadku badania *Kids B-LONG* zastosowano inną jednostkę, wzajemne odniesienie wartości tego parametru pomiędzy badaniami było utrudnione. Ponadto, okres półtrwania rFIX-FP był dłuższy niż rFIX-FC (91 godzin vs 68-72 godziny), a klirens – znacznie wolniejszy (około 4-krotnie): 1,112 (% CV: 28,2) vs 3,6-4,4 ml/h/kg. Wszystko to przekładało się na dłuższy czas obecności rFIX-FP w organizmie w porównaniu do rFIX-FC: 126,5 (%CV: 17,1) vs 84-86 godzin.

Objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej,  $V_{ss}$ , to teoretyczna objętość w której stężenie podanego leku równałoby się stężeniu leku w osoczu pacjenta, i w praktyce oddaje stopień dystrybucji leku do tkanek, zamiast pozostawania w osoczu – wyższe wartości oznaczają silniejszą dystrybucję do tkanek. Preparat rFIX-FP charakteryzował się prawie trzykrotnie mniejszą  $V_{ss}$  niż rFIX-FC: 1,362 (%CV: 21,8) dl/kg vs 3,00-3,73 dl/kg, tak więc większa część podanego preparatu rFIX-FP niż preparatu rFIX-FC utrzymuje się w osoczu, gdzie może efektywnie zapobiegać krwawieniom.

## 9.3 Porównanie skuteczności klinicznej

### 9.3.1 Epizody krwawień

W tabeli poniżej zestawiono średnioroczne częstości krwawień (spontaniczne, do stawów oraz ogółem) odnotowane podczas profilaktyki rFIX-FP (dane z badań *PROLONG-9FP*, *Hermans 2020* oraz *Oldenburg 2020*) oraz rFIX-FC (dane z badań *Kids B-LONG* oraz *PUPS B-LONG*).

Tabela 66. Średnioroczne częstotliwości krwawień, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniany parametr	rFIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rFIX-FP ( <i>Oldenburg 2020</i> ) N = 3 <sup>^</sup>	rFIX-FP ( <i>Hermans 2020</i> ) N = 11	rFIX-FC ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30	rFIX-FC ( <i>PUPS B-LONG</i> ) N = 28
AsBR, mediana (IQR) częstość (95% CI)	0,00 (0,00; 0,91) 0,56 (0,32; 1,00)	bd.	średnia (SD): 0 (0)	0,0 (0,0; 1,2) bd.	0,0 (0,0; 0,0) bd.
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR) częstość (95% CI)	0,99 (0,00; 2,33) 1,44 (0,89; 2,33)	bd.	bd.	0,0 (0,0; 1,1) bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traumatyczne do stawów: 0,0 (0,0; 0,0)</li> <li>▪ Spontaniczne do stawów: 0,0 (0,0; 0,0)</li> </ul>
ABR ogółem, mediana (IQR) częstość (95% CI)	3,12 (0,91; 5,91) 3,69 (2,65; 5,13) <sup>^^</sup>	bd. 0,2 (SD: 0,6) <sup>^^</sup>	średnia (SD): 0,3 (0,5)	2,0 (0,0; 3,1) bd.	1,24 (0,00; 2,49) bd.

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

<sup>^^</sup> w badaniu *PROLONG-9FP* średnioroczna częstość krwawień została wyznaczona w modelu statystycznym zakładającym rozkład Poisson'a, natomiast w badaniu *Oldenburg 2020* została wyznaczona w prostej kalkulacji (liczba zdarzeń podzielona przez liczbę miesięcy w okienku czasowym, w którym ją odnotowano, i następnie pomnożona przez 12).

W próbie *Kids B-LONG* przedstawiono jedynie mediany średniorocznej liczby krwawień, wraz z rozstępem międzykwartylowym (IQR). Dla AsBR oraz ABR do stawów, mediany te wyniosły 0 (IQR odpowiednio 0,0; 1,2 oraz 0,0; 1,1), co było niższymi wartościami niż te obserwowane w badaniu *PROLONG-9FP*, wynoszącymi odpowiednio 0,00 (IQR: 0,00; 0,91) oraz 0,99 (IQR: 0,00; 2,33). Mediana liczby krwawień ogółem wyniosła 2,0 (0,0; 3,1), była więc również trochę niższa niż ta odnotowana w próbie *PROLONG-9FP*: 3,12 (IQR: 0,91; 5,91), jednocześnie wyższa niż mediana obserwowana w badaniu *Oldenburg 2020* (0,2 [SD: 0,6]), gdzie jednak uwzględniono w tej ocenie jedynie 3 pacjentów. W badaniu *Kids B-LONG* zaznaczono ponadto, że 74% pacjentów (17/23) cierpiało na ciężką hemofilię typu B – analiza średniorocznej częstości krwawień w tej podgrupie dała podobne rezultaty co w całej populacji (w publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników dla tej podgrupy). W badaniu *PUPS B-LONG* mediany liczby spontanicznych krwawień oraz krwawień do stawów wyniosły 0 (23 [82%] pacjentów nie miało żadnego epizodu krwawienia), natomiast ogółem mediana liczby krwawień wyniosła 1,24 (IQR: 0,00; 2,49), co również było niższą wartością w porównaniu do tej obserwowanej w przypadku preparatu Idelvion. W badaniu *Hermans 2020* podano jedynie średnie wartości rocznej liczby krwawień – ogółem, były one niskie i wyniosły 0 dla oceny spontanicznych krwawień, oraz 0,3 (SD: 0,5) dla krwawień ogółem.

Charakterystykę krwawień odnotowanych w badaniach *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG* podsumowano w tabelce poniżej (w badaniach *Hermans 2020*, *Oldenburg 2020* oraz *PUPS B-LONG* nie przedstawiono analogicznej charakterystyki).

Tabela 67. Charakterystyka epizodów krwawień, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniany parametr	rFIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rFIX-FC ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	23 (85,2%*)	20 (66,7%)
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	106	60
<b>Rodzaj epizodów, n (%)</b>		
Spontaniczne	16 (15,1%)	bd.
Pourazowe	73 (68,9%)	bd.
Pooperacyjne	1 (0,9%)	bd.
Nieznany	16 (15,1%)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odnotowana liczba chorych, u których wystąpiło krwawienie była porównywalna w przypadku badania oceniającego rFIX-FP, oraz badania *Kids B-LONG* (66,7%). Liczba epizodów krwawień różniła się między badaniami, wynosząc 106 w próbie *PROLONG-9FP* oraz 60 w badaniu *Kids B-LONG*, co mogło wynikać w dużej mierze z różnic w okresie leczenia chorych w danym badaniu: próba *PROLONG-9FP* oraz średnio dłużej (16 miesięcy) niż próby *Kids B-LONG* (26,1 pacjento-lat, a więc przy 30 pacjentach w praktyce około 10 miesięcy).

### 9.3.2 Powodzenie leczenia

Informacje odnośnie powodzenia leczenia (prawdopodobieństwo zatrzymania krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 iniekcji leku) przedstawiono w badaniu *PROLONG-9FP* dla preparatu rFIX-FP, oraz w próbach *Kids B-LONG* oraz *PUPS B-LONG*, w których stosowano rFIX-FC. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniany parametr	rFIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rFIX-FC ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30	rFIX-FC ( <i>PUPS B-LONG</i> ) N = 28
Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia (95% CI)	103/106 97,2% (92,0%; 99,0%)	55/60 92% (bd.)	56*/58 96,5%* (bd.)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *PROLONG-9FP* prawdopodobieństwo powodzenia leczenia dla rFIX-FP było wysokie i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0%; 99,0%) i było liczbowo większe, niż to obserwowane dla produktu rFIX-FC: 92% oraz 96,5%, odpowiednio w badaniach *Kids B-LONG* oraz *PUPS B-LONG*. Ogółem liczba epizodów krwawień było ponad dwukrotnie niższa w próbie *Kids B-LONG*, co mogło wynikać z różnic w okresie leczenia



pacjentów tych dwóch badań (26,1 pacjento-lat [około 10 miesięcy] w badaniu *Kids B-LONG*, w porównaniu do średnio 16 miesięcy w próbie *PROLONG-9FP*). Również w próbie *PUPS B-LONG* obserwowana liczba krwawień była o połowę niższa, co mogło wynikać z dużo młodszych pacjentów w tym badaniu (mediana wieku nieco ponad pół roku) – w tym przypadku okres obserwacji był wyższy niż w badaniu *PROLONG-9FP* (około 21 miesięcy).

### 9.3.3 Odpowiedź hemostatyczna

Odpowiedź hemostatyczna była oceniana subiektywnie przez badaczy, w kategoriach bardzo dobra, dobra, umiarkowana, słaba lub jej brak. Wyniki (prezentowane w badaniach *PROLONG-9FP* oraz *Kids B-LONG*) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniany parametr	rFIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rFIX-FC ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30	rFIX-FC ( <i>PUPS B-LONG</i> ) N = 33
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	23 (85,2%*)	20 (66,7%)	bd.
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	104	60	
Odpowiedź bardzo dobra	78 (75,0%)	47 (89%)	96%
Odpowiedź dobra	22 (21,2%)		
Odpowiedź umiarkowana	1 (1,0%)	bd.	bd.
Słaba odpowiedź lub jej brak	0 (0,0%)	bd.	
Brak danych	3 (2,9%)	bd.	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbach *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG* większość epizodów krwawień wykazywała bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną (96% vs 89%, rFIX-FP vs rFIX-FC). Umiarkowaną odpowiedź stwierdzono tylko w przypadku jednego (1,0%) epizodu leczonego rFIX-FP. W badaniu *PUPS B-LONG*, 96% ocen odpowiedzi hemostatycznych wskazywało na bardzo dobrą odpowiedź.

Żaden z epizodów krwawień leczonych rFIX-FP nie charakteryzował się odpowiedzią klasyfikowaną jako słaba lub brak odpowiedzi (w przypadku badania *Kids B-LONG*, nie podano informacji o takich epizodach).

### 9.3.4 Podanie okołozabiegowe rFIX-FP

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

W badaniu *Kids B-LONG* podano natomiast, że w przypadku 3 zabiegów chirurgicznych odpowiedź hemostatyczną na podanie rFIX-FC uznano za bardzo dobrą. W badaniu *PUPS B-LONG* nie podano informacji odnośnie okołozabiegowego stosowania rFIX-FC. W publikacji *Pasi 2020*, prezentującej najnowsze wyniki badania *B-YOND* podano, że w populacji uczestniczącej uprzednio w badaniu *Kids B-LONG* odnotowano w dłuższym okresie zabieg chirurgiczny, ale nie podano osobnych szczegółów.

### 9.3.5 Zużycie leku

W tabeli poniżej przedstawiono średnie tygodniowe zużycie leku podczas profilaktyki rFIX-FP oraz rFIX-FC, na podstawie badań *PROLONG-9FP*, *Hermans 2020*, *Oldenburg 2020* oraz *Kids B-LONG* i *PUPS B-LONG*. Dla badania *PROLONG-9FP*, dodatkowo przedstawiono wyniki zużycia leku w grupie pacjentów otrzymujących wcześniej FIX (rFIX lub pdFIX).

Tabela 70. Średnie tygodniowe zużycie leku, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniany parametr	rFIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	FIX <sup>^</sup> ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 17	rFIX-FP ( <i>Oldenburg 2020</i> ) N = 12	rFIX-FP ( <i>Hermans 2020</i> ) N = 11	rFIX-FC ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30	rFIX-FC ( <i>PUPS B-LONG</i> ) N = 28
Średnie tygodniowe zużycie leku (SD) [IU/kg]	47,2 (bd.) Mediana: 47,2 (IQR: 40,6; 55,8)	107,1 (93,34)	45,0 (zakres: 29-91)	44,1 (bd.)	Mediana: 58,6 (IQR: 52,3; 64,8)	Mediana: 58,0 (IQR: 52,50; 65,10)

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

Średnia dawka rFIX-FP (*PROLONG-9FP*) w przeliczeniu na tydzień była ponad dwukrotnie niższa, niż analogiczna dawka uprzednio stosowanego preparatu rFIX: 47,2 IU/kg vs 107,1 IU/kg. Podobną średnią dawkę tygodniową rFIX-FP stosowano w próbie *Oldenburg 2020* – 45,0 IU/kg, oraz w badaniu *Hermans 2020*: 44,1 IU/kg. Z kolei mediana zużycia tygodniowego rFIX-FC była nieco wyższa i wynosiła około 58 IU/kg w badaniach *Kids B-LONG* oraz *PUPS B-LONG*.

### 9.3.6 Fazy wydłużone analizowanych badań

Dla dwóch prób (*PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*) przedstawiono także informacje z faz wydłużonych, które opisano w badaniach *PROLONG-9FPc* i *Kids B-YOND*. W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat skuteczności leczenia rFIX-FP i rFIX-FC w fazach wydłużonych wymienionych prób (zestawiono dane dla profilaktyki cotygodniowej oraz parametry, które dało się porównać). W przypadku badania *B-YOND* wykorzystano najbardziej aktualne dane z publikacji *Pasi 2020*.

Tabela 71. Porównanie oceny skuteczności faz wydłużonych, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniany parametr	rFIX-FP ( <i>PROLONG-9FPc</i> ) N = 27	rFIX-FC ( <i>B-YOND</i> , < 6 lat) N = 13	rFIX-FC ( <i>B-YOND</i> , 6-11 lat) profilaktyka cotygodniowa, N = 10	rFIX-FC ( <i>B-YOND</i> , 6-11 lat) profilaktyka dopasowana, N = 5
AsBR, mediana (IQR)	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 1,1)	0,1 (0,0; 1,7)	0,7 (0,6; 1,1)
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	0,6 (0,0; 2,6)	0,0 (0,0; 2,2)	0,8 (0,0; 1,7)	0,9 (0,3; 2,4)
ABR ogółem, mediana (IQR)	2,0 (0,7; 4,7)	1,0 (0,0; 2,3)	1,1 (0,5; 2,3)	3,7 (3,5; 5,2)
Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia- zatrzymania krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 iniekcji leku (95% CI)	96%	98,7%	96,7%	97%
Podanie okołozabiegowe	Odpowiedź hemostaticzna podczas zabiegu wycięcia zmiany barwnikowej oceniona jako bardzo dobra	W trakcie badania wykonano ogółem 21 zabiegów, w tym 1 u chorego uczestniczącego wcześniej w badaniu <i>Kids B-LONG</i> ; 19 z tych zabiegów zostało ocenionych względem odpowiedzi hemostaticznej i została ona oceniona na bardzo dobrą lub dobrą		
Zużycie leku <sup>^</sup>	212,4 IU/kg	281,01 (233,60; 300,15)	261,00 (226,64; 271,88)	294,50 (291,28; 295,37)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w próbie *PROLONG-9FPc* przedstawiono średnią dawkę miesięczną, a w badaniu *B-YOND* medianę tygodniowej dawki leku – dane przeliczono więc na miesięczną dawkę przyjmując, że 1 miesiąc to 4,35 tygodni.

Podczas długookresowego stosowania preparatów rFIX-FP i rFIX-FC mediany AsBR były porównywalne (0,00 w próbie *PROLONG-9FPc*, 0-0,7 w próbie *B-YOND*). Podobne były także mediany ABR ogółem podczas leczenia rFIX-FP oraz stosowania rFIX-FC u dzieci w wieku 6-11 lat (odpowiednio 2,0 vs 1,1-3,7), choć należy odnotować nieco wyższe wartości w przypadku rFIX-FC. Z kolei mediana ABR krwotoków do stawu wynosiła 0,00 dla grupy wiekowej < 6 lat badania *B-YOND*, a w próbie *PROLONG-9FPc* była większa i wynosiła 0,6, co było z kolei zbliżoną wartością do tej obserwowanej w starszej podgrupie badania *B-YOND* (0,8-0,9). Porównywalne między lekami było prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, które wyniosło w próbie *PROLONG-9FPc* 96%, a w badaniu *B-YOND* 97-98%. Odpowiedź hemostaticzna podczas pojedynczych zabiegów i zastosowaniu okołozabiegowego podania leków oceniono została jako

bardzo dobra lub dobra, natomiast zużycie leku było niższe po stronie preparatu rFIX-FP: 212,4 IU/kg w porównaniu do około 261-294 IU/kg.

## 9.4 Porównanie bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa w badaniu oceniającym rFIX-FP (*PROLONG-9FP*), a próbami oceniającymi rFIX jest utrudnione, z uwagi na sposób prezentacji wyników w każdym z tych badań oraz dostępność danych odnośnie bezpieczeństwa, niemniej jednak ocenę bezpieczeństwa po stronie preparatu Alprolix przedstawiono zarówno w badaniu *Kids B-LONG*, jak i w jego kontynuacji, *B-YOND*, a także w badaniu *PUPS B-LONG*. W zestawieniu ujęto te zdarzenia niepożądane, które były raportowane w przynajmniej 1 badaniu oceniającym rFIX-FP, oraz 1 badaniu oceniającym rFIX-FC.

W próbie *PROLONG-9FP* łącznie odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W fazie wydłużonej badania (próba *PROLONG-9FPc* opisana w publikacji *Kenet 2020*) odnotowano nieco więcej zdarzeń: 215 u 23 (95,8%) chorych. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rFIX-FP. W badaniu *Kids B-LONG* zdarzenia niepożądane odnotowano u 26 (87%) chorych, przy czym większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Tylko 1 (3,3%) chory doświadczył zdarzenia niepożądanego w postaci spadku apetytu, który uznano za związany z leczeniem. W fazie wydłużonej tego badania (próba *B-YOND*) pacjenci kontynuowali leczenie preparatem Alprolix i zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 26/27 (96,3%) chorych, a więc u podobnego odsetka co w przypadku rFIX-FP. W badaniu *PUPS B-LONG* odsetek chorych z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym był nieco mniejszy niż w badaniach dotyczących rFIX-FP i wynosił 90,9%. Podobnie jak w badaniu *Kids B-LONG*, większość zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego. W badaniu *B-YOND* żadne ze zdarzeń obserwowanych w populacji pediatrycznej nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Podobnie jak w przypadku preparatu Idelvion, u żadnego pacjenta z badania *Kids B-LONG* oraz *B-YOND* nie stwierdzono przypadku wytworzenia inhibitorów rFIX-FC, reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowych czy zgonów. Dodatkowo, w badaniach *Kids B-LONG* -raz *B-YOND*, oceniających Alprolix zaznaczono, że, podobnie jak w przypadku preparatu Idelvion, żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu *PUPS B-LONG* odnotowano jeden przypadek (3,0%) przerwania leczenia z powodu AEs, oraz 1 (3,03%) przypadek wytworzenia inhibitora.

W badaniu *PROLONG-9FP* odnotowano 6 zdarzeń uznanych za ciężkie (ang. *serious*), u 4 (14,8%) chorych, ale zdarzenia te nie były związane ze stosowanym leczeniem (wszystkie wynikały z przypadkowych

urazów); w fazie dodatkowej do badania łącznie odnotowano 14 zdarzeń u 7 (29,1%) chorych. W przypadku preparatu Alprolix, odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi był zbliżony do tego w badaniu *PROLONG-9FP*: w badaniu *Kids B-LONG* odnotowano 11 SAEs u 4 (13,3%) pacjentów (żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem), natomiast w badaniu *B-YOND* ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano jedynie u 2 (8,7%) chorych. W porównaniu do pozostałych badań, odsetek ciężkich AEs był wysoki w próbie *PUPS B-LONG* i wynosił 69,7% - mogło to wynikać z bardzo młodej populacji uwzględnionej w tym badaniu (dzieci w wieku o medianie 7,2 miesiąca).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w zestawianych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Zestawienie oceny bezpieczeństwa, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Zdarzenie niepożądane	rFIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> ) N = 27	rFIX-FP ( <i>PROLONG-9FP</i> , faza wydłużona) N = 24	rFIX-FC ( <i>Kids B-LONG</i> ) N = 30	rFIX-FC ( <i>B-YOND</i> ) N = 27	rFIX-FC ( <i>PUPS B-LONG</i> ) N = 33
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	26 (96,3%)	23 (95,8%)	26 (87%)	26 (96,3%)	30 (90,9%)
AE związane z leczeniem, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,3%*)	0 (0%)	2 (6,1%)^
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane, n (%)	4 (14,8%)	7 (29,1%)	4 (13,3%)	5 (18,5%)	23 (69,7%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%)	0 (0,0%)	bd.	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,0%)
Wytworzenie przeciwciał hamujących aktywność FIX, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0/1000 pacjentów-lat, 95% CI: 0,0%; 8,9%)	1 (3,03; 95% CI: 0,08%; 15,76%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w kategorii uwzględniono również zdarzenia o niejasnym związku z leczeniem.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa preparatu Idelvion jest bardzo zbliżony do profilu bezpieczeństwa preparatu Alprolix. Zaznaczyć należy, że po stronie preparatu Idelvion obserwowano reakcje w miejscu iniekcji, nieprzedstawione w pozostałych badaniach.

## 10 Jakościowe porównanie rFIX-FP z preparatem eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX-FC w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych)

### 10.1 Porównanie zestawianych badań

W zestawieniu wyników skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla preparatów Idelvion (rFIX-FP) oraz Alprolix (rFIX-FC) w populacji pacjentów obejmujących mieszane grupy dzieci i dorosłych, lub samych dorosłych wykorzystano dane z kilkunastu badań klinicznych. Ogółem, po stronie rFIX-FP dane pochodziły z prospektywnych badań jednoramiennych prowadzonych w ramach programu *PROLONG-9*: próby *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* wraz z jej fazą wydłużoną *PROLONG-9FPc* oraz badania *PROLONG-9FP0*, a także z badań retrospektywnych: *Hermans 2020*, *Mancuso 2020a* oraz *Oldenburg 2020*. Po stronie preparatu rFIX-FC wykorzystano z kolei 4 badania prospektywne: *B-LONG* wraz z jego fazą wydłużoną *B-YOND*, badanie *PARADIGM 7* oraz badanie *Shapiro 2012*, będące małą próbą fazy 1/2a. Dodatkowo, wykorzystano również badania retrospektywne: *Brennan 2020*, *Keepanasseril 2017*, *O'Donovan 2021*, *Shapiro 2020*, *Shrestha 2021*, *Sun 2021*, *Traets 2020* oraz *Wang 2018*.

Dokładny opis badań wykorzystanych po stronie preparatu Idelvion przedstawiono w rozdziałach poświęconych ocenie skuteczności tego preparatu zaprezentowanej w głównej części raportu. Badania oceniające rFIX-FC zostały z kolei podsumowane w odpowiednich rozdziałach w załączniku do niniejszej analizy. Skrótowe zestawienie najważniejszych danych dotyczących metodyki i populacji uwzględnianych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 73. Zestawienie badań oceniających rFIX-FP oraz rFIX-FC w populacji mieszanej obejmującej dzieci i dorosłych, lub populacji dorosłych.

Badanie	Metodyka	Liczba ocenianych chorych (w ramionach/grupach uwzględnionych w zestawieniu)	Okres obserwacji	Średni wiek (SD) [lata]	Udział chorych z ciężką hemofilią, n/N (%)
<b>rFIX-FP</b>					
<i>PROLONG-9FPa</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez zaślepienia	13	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena farmakokinetyczna: 10-14 dni</li> <li>▪ Okres leczenia: do 44 tygodni ( do 20 tyg. dla grupy podania doraźnego, do 44 tyg. dla profilaktyki)</li> </ul>	26,1 (13-46)	13/13 (100%)
<i>PROLONG-9FPb</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji i zaślepienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1 (podanie co 7 dni): 40</li> <li>▪ Grupa 1 (podanie co 10 dni): 7</li> <li>▪ Grupa 1 (podanie co 14 dni): 21</li> <li>▪ Grupa 2** (podanie co 7 dni): 19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie: minimum 12 miesięcy, do 27 miesięcy</li> <li>▪ ocena farmakokinetyki: 14 dni<sup>^</sup></li> </ul>	33,0 (SD: 13,9)	63/63 (100%)
<i>PROLONG-9FPc</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	▪ 59	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Średni okres leczenia: 35,9 (SD: 11,04, mediana: 36,8, zakres: 7-49) miesiąca (pacjenci byli leczeni między lutym 2014 r. a czerwcem 2018 r.)</li> </ul>	36,1 (13-63)	59/59 (100%)
<i>PROLONG-9FPd</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji i zaślepienia	▪ 25	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena farmakokinetyczna: po pojedynczym podaniu</li> <li>▪ Ocena bezpieczeństwa: po 28 dniach</li> </ul>	35,0 (15-58)	25/25 (100%)
<i>Hermans 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ITA: 44</li> <li>▪ BEL: 7</li> <li>▪ UK: 22</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia obserwacji (SD) [tyg.]: 46,3 (34,7) we Włoszech, 19,2 (11,3) w Belgii i 29,7 (18,1) w Wielkiej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ITA: 28,0 (15,1)</li> <li>▪ BEL: 33,4 (17,3)</li> <li>▪ UK: 33,8 (16,4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ITA: 48/49 (98,0%)</li> <li>▪ BEL: 7/10 (70,0%)</li> <li>▪ UK: 23/25 (92,0%)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Liczba ocenianych chorych (w ramionach/grupach uwzględnionych w zestawieniu)	Okres obserwacji	Średni wiek (SD) [lata]	Udział chorych z ciężką hemofilią, n/N (%)
			Brytania oraz 52 dla dotychczas stosowanych preparatów FIX		
<i>Mancuso 2020a</i>	Badanie bez grupy kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ USA, przestrzegający zaleceń: 4</li> <li>▪ USA, nieprzestrzegający zaleceń: 3</li> <li>▪ ITA, przestrzegający zaleceń: 14</li> <li>▪ GER, przestrzegający zaleceń: 15</li> </ul>	zakres okresu leczenia: 4-31 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ USA: zakres: 6-44 lat</li> <li>▪ ITA: zakres: 5-76 lat</li> <li>▪ GER: zakres: 1-64 lat</li> </ul>	bd.
<i>Oldenburg 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 38</li> <li>▪ dawkowanie co tydzień: 25</li> </ul>	średnia okresu leczenia: 36,9 tygodnia (mediana: 33; zakres: 8-89) <sup>^^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 25,0 (17,0)</li> <li>▪ ≥ 12 lat: 31,44 (14,4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 54 (66,7%)</li> <li>▪ ≥ 12 lat: 45 (67,2%)</li> </ul>
<b>rFIX-FC</b>					
<i>B-LONG</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy, bez zaślepienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1 (cotygodniowa profilaktyka): 61</li> <li>▪ Grupa 2 (profilaktyka indywidualna): 26</li> </ul>	bd. (ocenę prowadzono do momentu, gdy 53 pacjentów uzyskało przynajmniej 50 dni ekspozycji na leczenie)	mediana (zakres): 30 (12-71)	87/87 (100%)
<i>B-YOND</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy, bez zaślepienia	93	Mediana okresu leczenia (zakres): 4,0 (0,3-5,4) lat		93/93 (100%)
<i>PARADIGM 7</i>	RCT (w analizie wykorzystano tylko jedno ramię badania, dla rFIX-FC), bez zaślepienia	15	ocena farmakokinetyczna po pojedynczym podaniu leku	39,7 (15,5)	15/15 (100%)
<i>Shapiro 2012</i>	Prospektywne badanie fazy 1/2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dawka 50 IU/kg: 5</li> <li>▪ Dawka 100 IU/kg: 5</li> </ul>	30 dni (ocena bezpieczeństwa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rFIX-Fc 50: 43,4 (bd.)</li> <li>▪ rFIX-Fc 100: 30,8 (bd.)</li> </ul>	10/10 (100%)



Badanie	Metodyka	Liczba ocenianych chorych (w ramionach/grupach uwzględnionych w zestawieniu)	Okres obserwacji	Średni wiek (SD) [lata]	Udział chorych z ciężką hemofilią, n/N (%)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 10</li> </ul>	Po podaniu pojedynczej dawki (ocena farmakokinetyki)		
<i>Brennan 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	64	u 91% chorych okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, natomiast u pozostałych 9% wynosił od 3 do 6 miesięcy (mediana 18 tygodni [zakres: 12-24 tygodni])	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli: mediana 31 (IQR: 26; 44)</li> <li>Dzieci: mediana 9 (IQR: 5; 14)</li> </ul>	53/64 (82,8%)
<i>Keepanasseril 2017</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	17	6 miesięcy (na rFIX-FC, dodatkowo 6 miesięcy przed zmianą terapii na długodziałającą)	bd.	bd
<i>O'Donovan 2021</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	28	Dane rejestrowe obejmujące okres obserwacji 4 lat (w tym 2 lata terapii poprzedzającej przejście na długodziałający lek)	mediana (zakres): 44 (18-70)	28/28 (100%)
<i>Shapiro 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 54</li> <li>Ciężka hemofilia: 38</li> <li>Umiarkowana hemofilia: 11</li> <li>Łagodna hemofilia: 5</li> </ul>	Mediana 2,7 (zakres: 0,5-5,0) lat	mediana (zakres): 22 (2-78)	38/64 (59,4%)
<i>Shrestha 2021</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 65</li> <li>Dzieci 6-17 lat: 36</li> <li>Dorośli 18-35 lat: 29</li> </ul>	Dane rejestrowe z lat 2014 oraz 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dzieci 6-17 lat: 13,1 (2,8)</li> <li>Dorośli 18-35 lat: 26,6 (3,6)</li> </ul>	65/65 (100%)
<i>Sun 2021</i>	Retrospektywne/prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem : 32</li> <li>Dorośli: 24</li> <li>Dzieci: 8</li> </ul>	Mediana: 1,7 lat (dla oceny ABR oraz zużycia leku)	mediana (IQR): 38 (19; 53)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli: 14/24 (58,3%)</li> <li>Dzieci: 4/8 (50,0%)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Liczba ocenianych chorych (w ramionach/grupach uwzględnionych w zestawieniu)	Okres obserwacji	Średni wiek (SD) [lata]	Udział chorych z ciężką hemofilią, n/N (%)
<i>Traets 2020</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne	15	Mediana: 16 (IQR: 11; 23) miesiące (24 miesiące przed zmianą terapii na długodziałającą)	mediana (IQR): 39 (17; 51)	bd
<i>Wang 2018</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	19	bd.	bd.	bd

\*\* grupa nr 2 obejmowała pacjentów, którzy początkowo otrzymywali leczenie doraźne i przeszli na leczenie profilaktyczne;

^ u pacjentów, u których nie wykonano oceny farmakokinetyki w poprzednich badaniach;

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

W ramach zestawienia starano się porównać preparaty rFIX-FP oraz rFIX-FC, stosowane w ramach rutynowej profilaktyki – dlatego nie uwzględniono w zestawieniu badań lub ramion, w których raportowano jedynie stosowanie preparatów rFIX w ramach okołoperacyjnego podania, lub doraźnie w leczeniu krwawień. Podobnie, z uwagi na dużą ilość prezentowanych informacji, nie zestawiono również wyników rFIX-FC oraz rFIX-FP z wynikami wcześniejszego leczenia opartego na standardowych FIX (niemniej jednak, takie porównania przedstawiono w rozdziałach poświęconych skuteczności poszczególnych preparatów). W niniejszym rozdziale porównano badania prowadzone w populacji mieszanej dzieci lub dorosłych, lub samych dorosłych – analogiczne zestawienie w populacji obejmującej jedynie dzieci < 12 lat przedstawiono w osobnym rozdziale.

Liczebności przedstawione w tabeli powyżej dotyczyły grup, w których ostatecznie zestawiono wyniki (czyli pacjentów z hemofilią typu B, otrzymujących leczenie profilaktyczne), więc w niektórych przypadkach mogą różnić się od całkowitej liczebności pacjentów w danym badaniu. Szczegóły odnośnie liczebności poszczególnych ramion i podgrup opisywanych w danych badaniach podsumowano w rozdziałach poświęconych przepływowi pacjentów w opisie analiz rFIX-FP oraz rFIX-FC. Ogółem, badania charakteryzowała duża zmienność liczby ocenianych chorych – oceniane grupy obejmowały od kilku do kilkudziesięciu pacjentów. Najmniejsze z badań uwzględnionych po stronie rFIX-FP, *PROLONG-9FPa* obejmowało 13 pacjentów, natomiast pozostałe badania były stosunkowo liczne, obejmując od 36 chorych w próbie *Mancuso 2020a* do 87 w próbie *PROLONG-9FPb*. W przypadku badań oceniających rFIX-FC obserwowano większą zmienność liczby ocenianych pacjentów – najmniejsze badanie, *Shapiro 2012*, oceniło jedynie 10 pacjentów (po 5 w każdej z uwzględnianych grup interwencji), natomiast próby *PARADIGM 7*, *Keepanasseril 2017*, *Traets 2020* oraz *Wang 2018* oceniały po kilkunastu pacjentów, w zakresie 15-19. Pozostałe próby uwzględniały kilkudziesięciu pacjentów – od 28 w próbie *O'Donovan 2021*, do 93 w próbie *B-YOND*.

Oceniane badania różniły się okresem obserwacji leczonych pacjentów, a porównanie dodatkowo utrudnia fakt, że w badaniach często nie raportowano dokładnego okresu obserwacji. W przypadku badań oceniających rFIX-FP, okres obserwacji wynosił od kilku miesięcy do około 2 lat. Z kolei, w badaniach po stronie preparatu rFIX okresy obserwacji wynosiły od 6 miesięcy (*Brennan 2020*, *Keepanasseril 2017*), przez badania z okresem obserwacji około 2 lat, do długoterminowej obserwacji (do 5 lat) w badaniu *B-YOND*, stanowiącym fazę dodatkową prób *B-LONG* oraz *Kids B-LONG*. W przypadku badań, gdzie ocenę ukierunkowano głównie na określenie parametrów farmakokinetycznych (*PROLONG-9FP0*, *PARADIGM 7*, *Shapiro 2012*), analizę wykonywano po podaniu pojedynczej dawki leku.

W tabeli podsumowano również istotne charakterystyki pacjentów – wiek oraz udział chorych z ciężką hemofilią w danym badaniu. Charakterystyki te czasem były raportowane dla całych populacji ocenianych w badaniach, stąd mogą nie odzwierciedlać do końca charakterystyki grupy, dla której podano wyniki skuteczności, ale ogólnie stanowią dobrą miarę różnic pomiędzy zestawianymi badaniami (szczegółowe charakterystyki pacjentów uwzględnionych w każdej z prób przedstawiono w rozdziałach poświęconych podsumowaniu badań dla rFIX-FP oraz rFIX-FC). Ogółem, średni wiek wynosił około 30 lat w badaniach oceniających rFIX-FP (średnie wartości od 25 do około 36 lat). Podobne wartości obserwowano w badaniach oceniających rFIX-FC, gdzie prezentowane średnie lub mediany wieku ogółem mieściły się w zakresie od 22 do 44 lat (w niektórych badaniach średnie lub mediany podano osobno dla populacji dzieci < 18 lat oraz dorosłych). Większość analizowanych badań uwzględniała chorych z ciężką hemofilią, a w przypadku uwzględnienia pacjentów z różną ciężkością choroby, większość (zarówno w badaniach oceniających rFIX-FP, jak i w badaniach oceniających rFIX-FC).

## 10.2 Porównanie parametrów farmakokinetycznych

W porównaniu oceny farmakokinetycznej Idelvionu vs Alprolixu (rFIX-FP vs rFIX-FC) wykorzystano próby: *PROLONG-9FPa*, *PROLONG*, *9FPb*, *PROLONG-9FP0* (Idelvion) oraz badania *B-LONG*, *PARADIGM 7*, *Shapiro 2012* oraz *Traets 2020* (Alprolix). Ogółem, do analizy wykorzystano następujące parametry farmakokinetyczne: inkrementalny czynnik odzysku (IR, z ang. *incremental recovery*), pole powierzchni pod krzywą (AUC, z ang. *area under the curve*), okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ), klirens (CL), objętość dystrybucji ( $V_{ss}$ ) oraz średni czas przebywania leku w organizmie (MRT, z ang. *Mean Residence Time*). Szczegółowa ocena parametrów farmakokinetycznych w badaniach oceniających Idelvion w porównaniu do Alprolixu została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 74. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP vs rFIX-FC

Badanie	Parametr					
	IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	AUC [IU × h/dl]	t <sub>1/2</sub> [h]	CL [ml/h/kg]	V <sub>ss</sub> [ml/kg]	MRT [h]
<b>rFIX-FP</b>						
<i>PROLONG-9FPa</i> rFIX-FP 25 IU/kg, N = 15	▪ Średnia: 1,52	bd.	▪ Średnia: 94,8	bd.	bd.	bd.
<i>PROLONG-9FPb</i> rFIX-FP 25-50 IU/kg, N = 63 <sup>^</sup>	▪ Średnia: 1,27	▪ Średnia: 7176	▪ Średnia: 101,7	0,769	bd.	bd.
<i>PROLONG-9FP0</i>	▪ rFIX-FP 25 IU/kg, (N = 7):	▪ rFIX-FP 25 IU/kg, (N = 7):	▪ rFIX-FP 25 IU/kg, (N = 7):	▪ rFIX-FP 25 IU/kg, (N = 7):	▪ rFIX-FP 25 IU/kg, (N = 7):	▪ rFIX-FP 25 IU/kg, (N = 7):
	• Średnia (% CV): 1,653 (0,19)	• Średnia (% CV): 4192,42 (1627,90)	• Średnia (% CV): 104,71 (55,08)	• Średnia (% CV): 0,73 (0,46)	• Średnia (% CV): 85,4 (24,2)	• Średnia (% CV): 136,00 (47,27)
	▪ rFIX-FP 50 IU/kg, (N = 13):	▪ rFIX-FP 50 IU/kg, (N = 13):	▪ rFIX-FP 50 IU/kg, (N = 13):	▪ rFIX-FP 50 IU/kg, (N = 13):	▪ rFIX-FP 50 IU/kg, (N = 13):	▪ rFIX-FP 50 IU/kg, (N = 13):
	• Średnia (% CV): 1,376 (0,28)	• Średnia (% CV): 7089,87 (1622,83)	• Średnia (% CV): 91,57 (20,74)	• Średnia (% CV): 0,75 (0,19)	• Średnia (% CV): 91,6 (15,0)	• Średnia (% CV): 127,03 (22,66)
	▪ rFIX-FP 75 IU/kg, (N = 8):	▪ rFIX-FP 75 IU/kg, (N = 8):	▪ rFIX-FP 75 IU/kg, (N = 8):	▪ rFIX-FP 75 IU/kg, (N = 8):	▪ rFIX-FP 75 IU/kg, (N = 8):	▪ rFIX-FP 75 IU/kg, (N = 8):
	• Średnia (% CV): 1,084 (0,19)	• Średnia (% CV): 8995,24 (1757,80)	• Średnia (% CV): 98,82 (17,48)	• Średnia (% CV): 0,87 (0,17)	• Średnia (% CV): 119,4 (27,0)	• Średnia (% CV): 138,13 (20,69)
<b>rFIX-FC</b>						
<i>B-LONG</i>	▪ średnia: 0,92 ▪ 95% CI: 0,77; 1,10	▪ W badaniu przedstawiono AUC skorygowane o dawkę: ▪ średnia: 31,30 ▪ 95% CI: 27,90; 35,20	▪ średnia: 82,10 ▪ 95% CI: 71,40; 94,50	▪ średnia: 3,20 ▪ 95% CI: 2,80; 3,60	▪ średnia: 314,80 ▪ 95% CI: 277,80; 356,80	▪ średnia: 98,60 ▪ 95% CI: 88,20; 110,30
<i>PARADIGM 7</i> N = 12	▪ One – stage clotting, (N = 15)*:	▪ One-stage clotting*:	▪ One – stage clotting:	▪ One – stage clotting:	▪ One – stage clotting:	bd.

Badanie	Parametr					
	IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	AUC [IU × h/dl]	t <sub>1/2</sub> [h]	CL [ml/h/kg]	V <sub>ss</sub> [ml/kg]	MRT [h]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (% CV): 0,8 (18,8)</li> <li>Zakres: 0,6- 1,1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (% CV): 2200 (23,70)</li> <li>Zakres: 1600- 3530</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (% CV): 84,9 (12,7)</li> <li>Zakres: 73,9- 116,5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (%CV): 2,25 (25,1)</li> <li>Zakres: 1,32; 3,13</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (%CV): 213,7 (23,7)</li> <li>Zakres: 134,2 281</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromogenic (N = 15)*: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (% CV): 1 (20,3)</li> <li>Zakres: 0,6- 1,4</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromogenic*: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (% CV): 2751 (23,50)</li> <li>Zakres: 1940-4400</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromogenic: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (% CV): 85,8 (16,8)</li> <li>Zakres: 59,7- 120,6</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromogenic: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (% CV): 1,78 (25,8)</li> <li>Zakres: 1,02; 2,58</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromogenic: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (% CV): 172,7 (30,2)</li> <li>Zakres: 97,5- 277,9</li> </ul> </li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawka 100 IU/kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>t<sub>1/2</sub> (dystrybucja): <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD): 10,30 (5,64)</li> <li>Zakres: 3,97- 16,60</li> </ul> </li> <li>t<sub>1/2</sub> (eliminacja): <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD): 56,50 (14,10)</li> <li>Zakres: 42,70- 74,50</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawka 50 IU/kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD): 262,0; (54,2)</li> <li>Zakres: 166,0; 296,0</li> </ul> </li> <li>Dawka 100 IU/kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD): 2,84 (0,66)</li> <li>Zakres: 2,13- 3,55</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawka 50 IU/kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD): 77,0 (6,8)</li> <li>Zakres: 67,9- 85,9</li> </ul> </li> <li>Dawka 100 IU/kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD): 65,90, (10,30)</li> <li>Zakres: 53,20- 76,50</li> </ul> </li> </ul>	
<i>Shapiro 2012, 50 IU/kg, N = 5</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawka 50 IU/kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD): 0,87 (0,214)</li> <li>Zakres: 0,633- 1,12</li> </ul> </li> <li>Dawka 100 IU/kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD): 1,02 (0,113)</li> <li>Zakres: 0,89- 1,18</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD): 4020 (986)</li> <li>Zakres: 3090- 5130</li> </ul>				
<i>Traets 2020 N = 15</i>	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana (IQR)*: 1640 (1525,7; 1971,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana, (IQR): 101,4 (78,3; 109,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana, (IQR): 2,48 (2,22; 3,14)</li> </ul>	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

<sup>^^</sup> W publikacji nie wskazano jaką miarę zastosowano do obliczenia przedstawionych wartości.

Inkrementalny czynnik odzysku (IR) określa stopień wzrostu aktywności FIX po podaniu jednostkowej dawki preparatu stosowanego w leczeniu zastępczym, wskazuje więc na siłę efektu leczniczego pojedynczej dawki – co za tym idzie, preparaty z wyższą wartością tego parametru wymagają podania mniejszej dawki niż preparaty z niższym IR, by uzyskać taką samą aktywność FIX. Ogółem, w przypadku Idelvionu w ocenie odzysku parametr ten przyjmował średnio wartości od 1,084 do 1,653 (IU/dl)/(IU/kg), natomiast w przypadku Alprolixu parametr ten był nieco niższy i średnio przyjmował wartości od 0,8 do 1,02 (IU/dl)/(IU/kg).

Preparat rFIX-FP charakteryzował się wyższą całkowitą ekspozycją na lek w czasie w porównaniu do preparatu rFIX-FC – w przypadku Idelvionu średnie wartości AUC mieściły się w przedziale od 4192,42 do 8995,24 IU x h/dl, natomiast w przypadku Alprolixu średnie wartości parametru AUC przyjmowały wartości od 2200 do 4020 IU x h/dl. Najmniejsza wartość parametru AUC została przedstawiona w formie mediany i wynosiła 1640 (IQR: 1525,7; 1971,8) IU x h/dl (publikacja *Traets 2020*), jednak porównanie jej z innymi wartościami przedstawionymi w formie średnich jest utrudnione. W badaniu *B-LONG* z kolei przedstawiono AUC skorygowane o dawkę leku, co uniemożliwiło porównanie z pozostałymi badaniami.

Z kolei, okres półtrwania średnio był nieco wyższy dla preparatu rFIX-FP w porównaniu do preparatu rFIX-FC. Dla pierwszego z nich średnie wartości wynosiły od 94,8 do 101,7 godzin, natomiast dla drugiego były nieco niższe i wynosiły od 84,9 do 85,8 godzin. Dodatkowo, w badaniu *Shapiro 2012*, (oceniającym Alprolix) wskazano na okres półtrwania dotyczący dystrybucji, który wynosił średnio 10,30 godzin (SD = 5,64; zakres: 3,97- 16,60 godziny) oraz okres półtrwania dotyczący eliminacji, który wynosił średnio 56,50 godzin (SD = 14,10, zakres: 42,70- 74,50 godzin). Jednocześnie w badaniu *Traets 2020*, w którym także dokonano analizy preparatu rFIX-FC, okres półtrwania przedstawiono w formie mediany wynoszącej 101,4 (IQR: 78,3; 109,8) godzin.

Klirens dla preparatu rFIX-FC przyjmował średnio wartości od 0,73 do 0,87 ml/h/kg, natomiast dla preparatu rFIX-FC był on większy i przyjmował średnio wartości od 1,78 do 3,20 ml/h/kg; w przypadku badania *Traets 2020* wartość klirensu Alprolixu podano w formie mediany wynoszącej 2,48 (IQR: 2,22; 3,14) ml/h/kg. Wyższa wartość klirensu oznaczała szybszą eliminację leku z organizmu.

Objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej,  $V_{ss}$ , to teoretyczna objętość w której stężenie podanego leku równałoby się stężeniu leku w osoczu pacjenta, i w praktyce oddaje stopień dystrybucji leku do tkanek, zamiast pozostawania w osoczu – wyższe wartości oznaczają silniejszą dystrybucję do tkanek. Preparat rFIX-FP charakteryzował się niższymi średnimi wartościami tego parametru w porównaniu

do preparatu rFIX-FC, które odpowiednio wynosiły od 85,4 do 119,4 ml/kg dla Idelvionu oraz od 172,7 do 314,80 ml/kg dla Alprolixu.

Średni czas przebywania leku (MRT) w organizmie był nieco wyższy w przypadku Idelvionu i wynosił średnio od 127,03 do 138,13 godzin, w porównaniu do 65,90 do 98,60 godzin w przypadku Alprolixu.

## 10.3 Porównanie skuteczności klinicznej

### 10.3.1 Epizody krwawień

#### 10.3.1.1 Średnioroczna częstość krwawienia (ABR)

Informacje odnośnie rocznej częstości krwawień (ogółem, spontanicznych oraz krwawień do stawów) odnaleziono ogółem w 5 badaniach oceniających rFIX-FP (*PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FPb*, *Oldenburg 2020* oraz *Hermans 2020* i *Mancuso 2020a*) oraz w 7 próbach oceniających rFIX-Fc (*B-LONG*, *Brennan 2020*, *O'Donovan 2021*, *Shapiro 2020*, *Shrestha 2021*, *Sun 2021*, *Traets 2020*). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 75. Średnioroczne częstości krwawień, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniana interwencja	Badanie	Wyniki oceny	
<b>ABR</b>			
rFIX-FP	<i>PROLONG-9FPa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Średnia: 4,35 (n = 13)</li> </ul>	
	<i>PROLONG-9FPb</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1 (7 dni, n = 40):               <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR) 0,00 (0,00; 1,87)</li> <li>• średnia (95% CI): 1,58 (1,02; 2,44)</li> </ul> </li> <li>▪ Grupa 1 (10 dni, n = 7):               <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR): 0,00 (0,00; 1,78)</li> <li>• średnia (95% CI): 1,69 (0,87; 3,28)</li> </ul> </li> <li>▪ Grupa 1 (14 dni, n = 21):               <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR): 1,08 (0,00; 2,70)</li> <li>• średnia (95% CI): 1,61 (0,93; 2,80)</li> </ul> </li> <li>▪ Grupa 2 (n = 19):               <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR): 1,58 (0,00; 4,06)</li> <li>• średnia (95% CI): 2,220 (0,942; 5,243)</li> </ul> </li> </ul>	
		<i>Hermans 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ITA (n = 44): średnia 0,20 (SD: 0,40)</li> <li>▪ BEL (n = 7): średnia 0,40 (SD: 0,80)</li> <li>▪ UK (n = 22): średnia 1,0 (SD: 0,90)</li> </ul>
		<i>Mancuso 2020a</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ USA, przestrzegający zaleceń (n = 4): mediana (zakres) 0,50 (0,0-1,0)</li> <li>▪ USA, nieprzestrzegający zaleceń (n = 3): mediana (zakres) 0,00 (0,0-3,0)</li> </ul>



Oceniana interwencja	Badanie	Wyniki oceny
rFIX-FC		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ITA, przestrzegający zaleceń (n = 14): mediana (zakres) 0,00 (0,0-1,5)</li> <li>▪ GER, przestrzegający zaleceń (n = 15): mediana (zakres) 0,66 (0,0-2,5)</li> </ul>
	<i>Oldenburg 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem (n = 38): średnia (SD): 0,2 (0,6)</li> <li>▪ Podanie co tydzień (n = 25): średnia (SD): 0,3 (0,7)</li> </ul>
	<i>B-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1 (n = 61): średnia (95% CI): 3,12 (2,46; 3,95)</li> <li>▪ Grupa 2 (n = 26): średnia (95% CI): 2,40 (1,67; 3,47)</li> </ul>
	<i>Brennan 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana (IQR) (n = 64): 2,00 (0,00; 4,00)</li> </ul>
	<i>O'Donovan 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liczba ocenianych pacjentów: 28</li> <li>▪ 0-12 miesięcy: mediana (zakres) 2,00 (0,00; 11,00)</li> <li>▪ 12-24 miesięcy: mediana (zakres) 2,00 (0,00; 17,00)</li> <li>▪ w ciągu 24 miesięcy: mediana (zakres) 1,80 (0,00; 13,50)</li> </ul>
	<i>Shapiro 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężka hemofilia (n = 38): mediana 1,10 (IQR: 0,70; 3,90)</li> <li>▪ Umiarkowana hemofilia (n = 11): mediana 3,30 (IQR: 3,00; 4,20)</li> </ul>
	<i>Shrestha 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzieci 6-17 lat (n = 36) (2014 r., <i>baseline period</i>): średnia 2,10</li> <li>▪ dzieci 6-17 lat (n = 36) (2015 r., <i>study period</i>): średnia 1,60</li> <li>▪ dorośli 18-35 lat (n = 29) (2014 r., <i>baseline period</i>): średnia 1,90</li> <li>▪ dorośli 18-35 lat (n = 29) (2015 r., <i>study period</i>): średnia 1,30</li> </ul>
	<i>Sun 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dzieci ≤ 18 lat (n = 8): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia (SD): 0,30 (0,30)</li> <li>• Mediana (IQR): 0,50 (0,10; 0,50)</li> </ul> </li> <li>▪ Dorośli (n = 24): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia (SD): 9,30 (16,70)</li> <li>• Mediana (IQR): 3,80 (1,60; 5,60)</li> </ul> </li> </ul>
	<i>Traets 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana (IQR) (n = 15): 2,50 (0,30; 3,60)</li> </ul>
	<b>ASBR</b>	
rFIX-FP	<i>PROLONG-9FPa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Średnia: 1,26 (n = 13)</li> </ul>
	<i>PROLONG-9FPb</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1 (7 dni, n = 40): <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR): 0,00 (0,00; 0,00)</li> <li>• średnia (95% CI): 0,65 (0,37; 1,13)</li> </ul> </li> <li>▪ Grupa 1 (10 dni, n = 7): <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR): 0,00 (0,00; 0,00)</li> <li>• średnia (95% CI): 0,56 (0,27; 1,17)</li> </ul> </li> <li>▪ Grupa 1 (14 dni, n = 21): <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR): 0,00 (0,00; 1,00)</li> <li>• średnia (95% CI): 0,83 (0,38; 1,77)</li> </ul> </li> <li>▪ Grupa 2 (n = 19): <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR): 0,00 (0,00; 0,96)</li> <li>• średnia (95% CI): 0,55 (0,233; 1,322)</li> </ul> </li> </ul>
	<i>Hermans 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ITA (n = 44): średnia 0,02 (SD: 0,2)</li> <li>▪ BEL (n = 7): średnia 0,0 (SD: 0,0)</li> </ul>

Oceniana interwencja	Badanie	Wyniki oceny
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UK (n = 22): średnia 0,4 (SD: 0,6)</li> </ul>
rFIX-FC	<i>B-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1 (n = 61), średnia (95% CI): 1,0 (95% CI: 0,0; 2,2)</li> <li>▪ Grupa 2 (n = 26), średnia (95% CI): 0,9 (95% CI: 0,0; 2,3)</li> </ul>
	<i>Shapiro 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężka hemofilia (n = 38): mediana 0,60 (IQR: 0,00; 1,80)</li> <li>▪ Umiarkowana hemofilia (n = 11): mediana 0,40 (IQR: 0,00; 0,70)</li> </ul>
	<i>Shrestha 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzieci 6-17 lat (n = 36 (2014 r., baseline period): średnia 0,80</li> <li>▪ dzieci 6-17 lat (n = 36) (2015 r., study period): średnia 0,80</li> <li>▪ dorośli 18-35 lat (n = 28) (2014 r., baseline period): średnia 1,10</li> <li>▪ dorośli 18-35 lat (n = 28) (2015 r., study period): średnia 0,50</li> </ul>
<b>ABR, krwotok do stawu</b>		
rFIX-FP	<i>PROLONG-9FPb</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1 (7 dni, n = 40): <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR) 0,00 (0,00; 1,53)</li> <li>• średnia (95% CI): 1,13 (0,70; 1,84)</li> </ul> </li> <li>▪ Grupa 1 (10 dni, n = 7): <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR): 0,00 (0,00; 0,88)</li> <li>• średnia (95% CI): 0,92 (0,41; 2,04)</li> </ul> </li> <li>▪ Grupa 1 (14 dni, n = 21): <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (IQR): 0,00 (0,00; 1,04)</li> <li>• średnia (95% CI): 1,11 (0,51; 2,41)</li> </ul> </li> </ul>
rFIX-FC	<i>B-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1 (n = 61): średnia (95% CI) 1,10 (0,00; 4,00)</li> <li>▪ Grupa 2 (n = 26): średnia (95% CI) 0,40 (0,00; 3,20)</li> </ul>
	<i>O'Donovan 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liczba ocenianych pacjentów: 28</li> <li>▪ 0-12 miesięcy: mediana (zakres) 2,00 (0,00; 8,00)</li> <li>▪ 12-24 miesięcy: mediana (zakres) 1,00 (0,00; 11,00)</li> <li>▪ w ciągu 24 miesięcy: mediana (zakres) 1,50 (0,00; 7,50)</li> </ul>
	<i>Shapiro 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężka hemofilia (n = 38): mediana 0,90 (IQR: 0,30; 2,10)</li> <li>▪ Umiarkowana hemofilia (n = 11): mediana 1,60 (IQR: 1,10; 2,50)</li> </ul>
	<i>Sun 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dzieci ≤ 18 lat (n = 8): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia (SD): 0,20 (0,30)</li> <li>• Mediana (IQR): 0,00 (0,00; 0,30)</li> </ul> </li> <li>▪ Dorośli: (n = 24) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia (SD): 5,00 (13,40)</li> <li>• Mediana (IQR): 0,60 (0,40; 1,80)</li> </ul> </li> </ul>

Ogółem, badania raportowały wartości ABR w różny sposób (średnie, mediany), co nieco ogranicza możliwość bezpośredniego porównania tych wartości. Niemniej jednak można zauważyć, że w przypadku ogólnej oceny ABR, mediany rocznej liczby krwawień były niskie, mieszcząc się w zakresie od 0 do 4, przy czym ogólnie w badaniach *PROLONG-9FPb* oraz *Mancuso 2020a*, które prezentowało dane w ten sposób, wynosiły od 0 do 1,58 (w zależności od analizowanej grupy, różniące się częstotliwością podawania

preparatu), natomiast po stronie rFIX-FC prezentowane mediany mieściły się w zakresie od 0,50 do 3,80. Z kolei wartości średnie mieściły się po stronie rFIX-FP w zakresie od 0,2 do 4,35 zdarzeń w roku, podczas gdy po stronie rFIX-FC analogiczny zakres wynosił od 0,30 do 9,30 zdarzeń w roku.

Mniejszą zmienność oraz ogólnie niższe wartości, zarówno po stronie rFIX-FP jak i po stronie rFIX-FC, obserwowano w przypadku oceny krwawień spontanicznych: mediany w przypadku rFIX-FP wynosiły 0 krwawień, natomiast mediany po stronie rFIX-FC od 0,40 do 0,60, natomiast średnie wartości mieściły się w zakresie od 0 do 1,26 w przypadku rFIX-FP oraz w zakresie od 0,50 do 1,10 dla rFIX-FC. Podobne wyniki odnotowano w ocenie częstości krwawień do stawu – po stronie rFIX-FP dane takie odnaleziono jedynie w badaniu *PROLONG-9FPb* i mediany ponownie wynosiły 0, natomiast średnie częstości krwawień do stawów – od 0,92 do 1,13. Po stronie rFIX-FC dane odnośnie krwawień do stawów przedstawiono w większej liczbie badań: mediany wynosiły od 0 do 2, natomiast średnie od 0,20 do 5.

Ogółem można więc stwierdzić, że skuteczność obu analizowanych leków była zbliżona, przy czym w przypadku preparatu Idelvion obserwowano nieco mniejsze wartości rocznych częstości krwawień – nie jest jednak jasne, czy obserwowane różnice wynikają z lepszej skuteczności preparatu rFIX-FP, czy też z różnic w populacjach, czasie leczenia czy różnicach w częstotliwości dawkowania ocenianych preparatów.

W tabeli poniżej zestawiono dodatkowo wyniki oceny średniorocznej częstości krwawień dla obu preparatów podawanych w odstępie przynajmniej 2 tygodni. Po stronie rFIX-FC wyniki zaczerpnięto z publikacji *Shapiro 2019*, prezentującej dane dla pacjentów leczonych profilaktycznie z odstępem podania kolejnych dawek wynoszącym przynajmniej 2 tygodnie, w badaniach *B-LONG* lub *B-YOND*.

Tabela 76. Dodatkowe porównanie średniorocznej częstości krwawień dla preparatów rFIX-FP oraz rFIX-FC podawanych co 2 tygodnie, badania *PROLONG-9FPb* oraz *B-LONG*.

Oceniany parametr	rFIX-FP, <i>PROLONG-9FPb</i> , grupa 1, podanie co 14 dni N = 21	rFIX-FC, <i>B-LONG/B-YOND</i> , podanie co najmniej 14 dni N = 18
AsBR, mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,00)	0,7 (0,3; 1,1)
ABR ogółem, mediana (IQR)	1,08 (0,00; 2,70)	1,6 (0,6; 2,7)
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	1,0 (0,3; 1,6)

W przypadku porównania obu preparatów podawanych z taką częstotliwością (co najmniej 2 tygodnie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami), po stronie preparatu rFIX-FP obserwowano ogólnie niższe mediany poszczególnych typów krwawień niż po stronie preparatu rFIX-FC.

### 10.3.1.2 Odsetek pacjentów bez epizodów krwawienia

W tabeli poniżej zestawiono informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, którzy nie doświadczyli żadnego epizodu krwawienia podczas profilaktyki rFIX-FP oraz rFIX-FC. Po stronie rFIX-FP informacje takie przedstawiono w badaniach *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FPb* oraz *Hermans 2020*, natomiast po stronie rFIX-FC w badaniach *Brennan 2020*, *O'Donovan 2021*, *Sun 2021* oraz *Wang 2018*.

Tabela 77. Liczba i odsetek pacjentów bez epizodów krwawienia, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniana interwencja	Badanie	Wyniki oceny
rFIX-FP	<i>PROLONG-9FPa</i>	▪ 6/13 (46,2%*)
	<i>PROLONG-9FPb</i>	▪ Grupa 2: 10/19 (52,6%)
	<i>Hermans 2020</i>	▪ ITA: 37*/44 (84,1%) ▪ BEL: 5*/7 (71,4%) ▪ UK: 8*/22 (36,4%)
	<i>Brennan 2020</i>	▪ 29/62 (46%)
rFIX-FC	<i>O'Donovan 2021</i>	▪ 0-12 miesięcy: 4/28 (14%) ▪ 12-24 miesięcy: 5/28 (18%) ▪ w ciągu 24 miesięcy: 1/28 (4%)
	<i>Sun 2021</i>	▪ Dzieci ≤ 18 lat: 4/6 (67%) ▪ Dorośli: 13/18 (72%)
	<i>Wang 2018</i>	▪ 12/19 (63,1%)

W przypadku preparatu rFIX-FP odsetek pacjentów bez żadnego epizodu krwawienia mieścił się w zakresie od 36% do 84% - ogółem, surowy odsetek policzony dla wszystkich badań wynosił 60%. Z kolei po stronie rFIX-FC obserwowano podobne odsetki pacjentów bez epizodów krwawień, od 46% do 72%, z wyjątkiem próby *O'Donovan 2021*, gdzie odsetek ten był wyjątkowo niski i wynosił w całym 2-letnim okresie obserwacji 4% (ogółem, odsetek chorych bez krwawienia powinien maleć wraz z wydłużeniem okresu obserwacji, co może tłumaczyć różnice pomiędzy analizowanymi badaniami). Niemniej jednak, obliczony surowy odsetek pacjentów bez epizodów krwawienia wynosił 44%.

### 10.3.2 Powodzenie leczenia

W tabeli poniżej zebrano informacje dotyczące powodzenia leczenia, rozumianego jako zatrzymanie epizodu krwawienia co najwyżej 2 podaniami preparatu rFIX. Dane te uzyskano z badań *PROLONG-9FPa*

oraz *PROLONG-9FPb* po stronie preparatu rFIX-FP, oraz z badań *B-LONG* oraz *O'Donovan 2021* po stronie preparatu rFIX-FC.

Tabela 78. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniany parametr	<i>PROLONG-9FPa</i> N = 13	<i>PROLONG-9FPb</i> grupa 1 <sup>^</sup> N = 40	<i>PROLONG-9FPb</i> grupa 2 <sup>^</sup> N = 19	rFIX-FC ( <i>B-LONG</i> ) N = 87	rFIX-FC ( <i>O'Donovan</i> 2021) N = 28
Chorzy z epizodem krwawienia wymagającym leczenia, n (%)	bd.	30 (75,0%*)	11 (57,9%*)	bd.	bd.
Liczba epizodów krwawienia, które wymagały leczenia, n	85	101	37	636	176
<b>Liczba epizodów krwawienia, których zatrzymanie wymagało określonej liczby iniekcji, n (%)</b>					
1 iniekcja	81* (95,3%)	93 (92,1%)	34 (91,9%)	575 (90,4%)	130* (74,0%)
2 iniekcje	4* (4,7%)	8 (7,9%)	1 (2,7%)	44 (6,9%)	28* (16,0%)
>2 iniekcje	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,4%)	17 (2,7%)	bd.
Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, n/N (%) (zatrzymane krwawienia/całkowita liczba krwawień)	85 (100%)	101 (100%)	35 (94,6%) (95% CI: 76,9; 98,9)	619* (97,3%*)	158* (90,0%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

Zarówno rFIX-FP, jak i rFIX-FC były bardzo skuteczne w zatrzymywaniu epizodów krwawienia – prawdopodobieństwo powodzenia leczenia (zatrzymanie krwawienia przez maksymalnie 2 iniekcje leku) wynosiło od 90% do 100%, przy czym w większości badań pojedyncza dawka wystarczała do zatrzymania przynajmniej 90% epizodów krwawień.

### 10.3.3 Podanie okołozabiegowe rFIX-FP

Po stronie rFIX-FP, w publikacji *Curtin 2020* odnaleziono informacje na temat podania okołozabiegowego rFIX-FP. Dane przedstawiono w populacji mieszanej, która uwzględniała zarówno dzieci, jak i dorosłych, a więc populację mieszaną z prób *PROLONG-9FP*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc* (do analizy chorzy mogli zostać włączeni również bezpośrednio, poza tymi badaniami).

Ogółem w analizie oceniono 30 zabiegów, które wykonano u 21 pacjentów, w tym zabiegi u 4 dzieci. Dodatkowo w porównaniu do wcześniejszej publikacji przeanalizowano 8 poważnych operacji (w tym 6

dotychczasowych zabiegów ortopedycznych) oraz jeden drobny zabieg. Średnia wieku pacjentów poddanych ocenie wynosiła 37,2 (SD: 18,40; zakres: 5-59) i większość z nich była rasy białej (71,4%).

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

Analogiczne informacje odnośnie podania okołoperacyjnego odnaleziono w publikacji *Powell 2015*, przedstawiające dodatkowe wyniki badania *B-LONG*. Ogółem, w badaniu tym przeprowadzono 14 dużych zabiegów u 12/123 (9,8%) uwzględnionych pacjentów, o medianie wieku 34,5 (zakres: 17-61) lat, oraz medianie masy ciała 65,0 (zakres: 47,9-100,5) kg. Ogółem, w ocenianej populacji przeprowadzono również 15 mniejszych zabiegów chirurgicznych (głównie procedury stomatologiczne). Odpowiedź hemostatyczną oceniono na bardzo dobrą w przypadku 13/14 dużych zabiegów, oraz dla 10/12 drobnych zabiegów, dla których przeprowadzono ocenę; jako dobrą 1/14 w przypadku dużych zabiegów oraz w przypadku 1/12 drobnych zabiegów; 1 pozostały drobny zabieg uzyskał ocenę umiarkowaną (ang. „fair”), podczas gdy dla pozostałych 3 drobnych zabiegów oceny nie przeprowadzono. W publikacji *Pasi 2020*, prezentującej długoterminowe wyniki w populacji pacjentów badań *B-LONG* oraz *Kids B-LONG* (badanie *B-YOND*) podano, że ogółem odnotowano 21 dużych zabiegów chirurgicznych w czasie obserwacji: u 20 pacjentów uczestniczących uprzednio w próbie *B-LONG* oraz 1 pacjenta uczestniczącego w próbie *Kids B-LONG*. Wśród tych zabiegów, 19 zostało ocenionych pod względem odpowiedzi hemostatycznej, i we wszystkich przypadkach odpowiedź oceniono na bardzo dobrą lub dobrą.

#### 10.3.4 Zużycie leku

Dane odnośnie zużycia leku podczas terapii preparatami rFIX-FP oraz rFIX-FC można było zestawić dla oceny średniej tygodniowej dawki leku. Dane po stronie preparatu rFIX-FP pochodziły z 3 badań: *PRO-LONG-9FPa*, *Oldenburg 2020* oraz *Hermans 2020*, natomiast po stronie rFIX-FC – z 7 badań: *B-LONG*, *Brennan 2020*, *Keepanasseril 2017*, *O'Donovan 2021*, *Shapiro 2020*, *Sun 2021* oraz *Wang 2018*. Uzyskane informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Średnia tygodniowa dawka leku, rFIX-FP vs rFIX-FC.

Oceniana interwencja	Badanie	Wyniki oceny
rFIX-FP	<i>PROLONG-9FPa</i>	▪ Średnia: 55 IU/kg/tydzień (n = 13)
	<i>Oldenburg 2020</i>	▪ Średnia (zakres): 44,2 (21-91) IU/kg/tydzień (n = 38)
	<i>Hermans 2020</i>	▪ ITA (n = 44): średnia 38,60 (SD: 16,50) IU/kg/tydzień ▪ BEL (n = 7): średnia 30,30 (SD: 11,50) IU/kg/tydzień ▪ UK (n = 22): średnia 29,20 (SD: 8,50) IU/kg/tydzień
rFIX-FC	<i>B-LONG</i>	▪ Grupa 1, ogółem (n = 61), mediana (zakres): 45,20 (25,00-74,30) IU/kg/tydzień ▪ Grupa 1, ostatnie 6 miesięcy badania (n = 61), mediana (zakres): 40,70 (21,30; 82,70) IU/kg/tydzień ▪ Grupa 1, ostatnie 3 miesiące badania (n = 61), mediana (zakres): 40,50 (16,70; 87,60) IU/kg/tydzień
	<i>Brennan 2020</i>	▪ Mediana (IQR) (n = 64): 50,00 (45,00; 55,60) IU/kg/tydzień
	<i>Keepanasseril 2017</i>	▪ Mediana (zakres) (n = 17): 53,00 (42,00-94,00), IQR: 48; 60 IU/kg/tydzień
	<i>O'Donovan 2021</i>	▪ Mediana (zakres) (n = 28): 57,00 (40,00; 86,00) IU/kg/tydzień
	<i>Shapiro 2020</i>	▪ Pierwsze podanie, mediana (IQR) (n = 54): 50,00 (50,00; 70,00) IU/kg/tydzień ▪ Ostatnie podanie, mediana (IQR) (n = 54): 52,00 (50,00; 76,00) IU/kg/tydzień
	<i>Sun 2021</i>	▪ Mediana (IQR) (n = 32): 56,00 (45,00; 80,00) IU/kg/tydzień
	<i>Wang 2018</i>	▪ Mediana (zakres) (n = 19): 52,00 (47,00-102,00) IU/kg/tydzień

W przypadku badań oceniających rFIX-FP średnia tygodniowa dawka leku wynosiła od 29 IU/kg/tydzień w grupie z UK ocenianej w ramach badania *Hermans 2020*, do 55 IU/kg/tydzień w badaniu *PROLONG-9FPa*. Z kolei, w badaniach oceniających rFIX-FC wyniki podano w postaci median i tygodniowe dawki rFIX-FC oscylowały w podobnym zakresie, choć graniczne wartości były nieco wyższe: od 40,7 IU/kg/tydzień do 57,0 IU/kg/tydzień.

W tabeli poniżej zestawiono dodatkowo wyniki oceny średniorocznej częstości krwawień dla obu preparatów podawanych w odstępie przynajmniej 2 tygodni. Po stronie rFIX-FC wyniki zaczerpnięto z publikacji *Shapiro 2019*, prezentującej dane dla pacjentów leczonych profilaktycznie z odstępem podania kolejnych dawek wynoszącym przynajmniej 2 tygodnie, w badaniach *B-LONG* lub *B-YOND*.

### 10.3.5 Fazy wydłużone analizowanych badań

W rozdziałach poniżej zestawiono wyniki oceny długoterminowej rFIX-FP oraz rFIX-FC, ocenianej w badaniach *PROLONG-9FPc* oraz *B-YOND*, będących odpowiednio przedłużeniem badań *PROLONG-9FPb*

oraz *B-LONG*. Informacje z tych badań pozwoliły na zestawienie (w ramach oceny skuteczności klinicznej) wyników oceny średniorocznej częstości krwawień oraz zużycia leku.

### 10.3.5.1 Średnioroczna częstość krwawień

W tabeli poniżej zestawiono dane odnośnie częstości występowania poszczególnych rodzajów krwawień w populacjach pacjentów uwzględnionych w próbach *PROLONG-9FPc* oraz *B-YOND*. Dane przedstawiono w rozbiciu na poszczególne schematy profilaktyki.

Tabela 80. Średnioroczna częstość krwawień, rFIX-FP vs rFIX-FC, fazy wydłużone *PROLONG-9FPc* oraz *B-YOND*.

Parametr	rFIX-FP (7 dni) (n = 21)	rFIX-FP (10 dni) (n = 15)	rFIX-FP (14 dni) (n = 40)	rFIX-FP (21 dni) (n = 11)	rFIX-FC (7 dni) (n = 51)	rFIX-FC (IP) (n = 31)	rFIX-FC (MP) (n = 17)
AsBR, mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,67)	0,28 (0,00; 1,10)	0,37 (0,00; 1,68)	0,00 (0,00; 0,45)	0,90 (0,00; 3,00)	0,70 (0,20; 1,90)	0,40 (0,00; 2,00)
ABR, mediana (IQR)	1,33 (0,36; 4,17)	0,80 (0,26; 4,93)	0,92 (0,00; 2,94)	0,32 (0,00; 2,48)	2,30 (0,40; 5,20)	1,90 (0,80; 4,00)	2,90 (1,10; 5,40)
ABR, krwotok do stawu, mediana (IQR)	0,80 (0,00; 2,34)	0,65 (0,00; 2,90)	0,13 (0,00; 2,34)	0,00 (0,00; 1,78)	0,70 (0,00; 3,60)	1,60 (0,40; 3,60)	1,50 (0,40; 2,90)

IP – profilaktyka indywidualna, MP – profilaktyka zmodyfikowana.

Średnia częstość spontanicznych krwawień ogólnie była niższa u chorych otrzymujących preparat rFIX-FP – w schemacie profilaktyki cotygodniowej, w ramach którego można było bezpośrednio porównać oba preparaty, mediana AsBR wyniosła 0,00 (IQR: 0,00; 1,67) po stronie rFIX-FP, oraz 0,90 (0,00; 3,00) po stronie rFIX-FC. Również mediana ogólnie ABR była niższa po stronie rFIX-FP: 1,33 (IQR: 0,36; 4,17) vs 2,30 (IQR: 0,40; 5,20). Z kolei, częstość krwawień do stawów była zbliżona dla obu preparatów i jej mediana wyniosła 0,80 (IQR: 0,00; 2,34) u pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz 0,70 (IQR: 0,00; 3,60) u chorych otrzymujących rFIX-FC.

### 10.3.5.2 Zużycie leku

Informacje o zużyciu preparatów w badaniach *PROLONG-9FPc* oraz *B-YOND* podsumowano w tabeli poniżej. Ponieważ w badaniu *B-YOND* przedstawiono cotygodniowe zużycie leku, a w próbie *PROLONG-9FPc* – miesięczne, dane z badania *B-YOND* przeliczono na miesięczne zużycie, zakładając że miesiąc liczy średnio 4,35 tygodnia. Ponadto, w badaniu *PROLONG-9FPc* dane zostały przedstawione w postaci średnich, natomiast w badaniu *B-YOND* – median, co może utrudniać bezpośrednie porównanie obu leków.



Tabela 81. Zużycie leku, rFIX-FP vs rFIX-FC, fazy wydłużone *PROLONG-9FPc* oraz *B-YOND*.

Parametr	rFIX-FP (7 dni) (n = 21)	rFIX-FP (10 dni) (n = 15)	rFIX-FP (14 dni) (n = 40)	rFIX-FP (21 dni) (n = 11)	rFIX-FC (7 dni) (n = 51)	rFIX-FC (IP) (n = 31)	rFIX-FC (MP) (n = 17)
Średnia dawka miesięczna (SD)	206,4	212,3	158,0	146,9	210,98	220,98	296,67
lub mediana (IQR) [IU/kg]	(43,39)	(26,26)	(17,92)	(5,53)	(173,57; 265,79)*	(205,76; 304,94)*	(190,53; 435,44)*

\* obliczenia na podstawie dostępnych danych – w badaniach dotyczących rFIX-FC przedstawiono tygodniową konsumpcję leku, więc w celu porównania z rFIX-FP wartości przeliczono na miesiąc, przyjmując że 1 miesiąc = 4,35 tygodnia.

Ogółem, miesięczne zużycie leku było zbliżone w przypadku obu preparatów – w porównaniu odpowiadających sobie grup (profilaktyka cotygodniowa) średnie miesięczne zużycie wyniosło około 206 IU/kg po stronie preparatu rFIX-FP, natomiast mediana tego zużycia, prezentowana po stronie rFIX-FC wynosiła około 211 IU/kg.

## 10.4 Porównanie bezpieczeństwa

Porównanie oceny bezpieczeństwa w populacji mieszanej pomiędzy preparatem Idelvion (próby: *PROLONG 9FPa*, *PROLONG 9FP0*, *PROLONG 9 FPb*, *PARADIGM 7*), a preparatem Alprolix (badania: *B-LONG*, *Shapiro 2012*, *Sun 2021*) zostało przedstawione w poniższej tabeli. Zestawiono te zdarzenia niepożądane, które raportowano w przynajmniej 1 badaniu oceniającym rFIX-FP oraz przynajmniej 1 badaniu oceniającym rFIX-FC.

Tabela 82. Ocena bezpieczeństwa rFIX-FP (Idelvion) vs rFIX-FC (Alprolix).

Zdarzenia niepożądane	Idelvion				Alprolix		
	<i>PROLONG-9FPa</i> (N = 13)	<i>PROLONG-9FP0</i> (N = 25)	<i>PROLONG-9FPb</i> (N = 63)	<i>PARADIGM 7</i> (N = 15)	<i>B-LONG</i> Grupa 1^ (N = 63) Grupa 2^^ (N = 29)	<i>Shapiro 2012</i> (N = 14)	<i>Sun 2021</i> (N = 158)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	13 (100,0%)	13 (52,0%)	54 (85,7%)	2 (13,3%)	▪ Grupa 1: 45 (71,4%) ▪ Grupa 2: 23 (79,3%)	7 (50,0%)	bd.
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane	0 (0,0%)	bd.	2 (3,2%)	0 (0,0%)	▪ Grupa 1: 5 (7,9%)+ ▪ Grupa 2: 4 (13,8%)+	2 (14,3%)	bd.
Zdarzenia potencjalnie związane z leczeniem	0 (0,0%)	3 (12,0%)	5 (7,9%)	bd.	bd.	1 (7,1%)	bd.
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	bd.	bd.	16 (25,4%)	bd.	▪ Grupa 1: 13 (20,6%) ▪ Grupa 2: 4 (13,8%)	bd.	bd.
Ból głowy	bd.	bd.	15 (23,8%)	bd.	▪ Grupa 1: 2 (3,2%) ▪ Grupa 2: 2 (6,9%)	1 (7,1%)	1 (0,6%)
Ból stawów	bd.	bd.	9 (14,3%)	bd.	▪ Grupa 1: 6 (9,5%) ▪ Grupa 2: 2 (6,9%)	bd.	bd.

Zdarzenia niepożądane	Idelvion				Alprolix		
	<i>PROLONG-9FPa</i> (N = 13)	<i>PROLONG-9FPO</i> (N = 25)	<i>PROLONG-9FPb</i> (N = 63)	<i>PARADIGM</i> 7 (N = 15)	<i>B-LONG</i> Grupa 1^ (N = 63) Grupa 2^^ (N = 29)	<i>Shapiro</i> 2012 (N = 14)	<i>Sun</i> 2021 (N = 158)
Grypa	bd.	bd.	7 (11,1%)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1: 5 (7,9%)</li> <li>▪ Grupa 2: 0 (0,0%)</li> </ul>	bd.	bd.

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Grupa 1 obejmowała pacjentów, u których analizowane leczenie stanowiło cotygodniową profilaktykę;

^^ Grupa 2 obejmowała pacjentów, u których analizowane leczenie stanowiło interwałowo skorygowaną profilaktykę;

^^^ Grupa 3 obejmowała pacjentów, u których analizowane leczenie stanowiło leczenie doraźne;

+ Wskazane zdarzenia niepożądane obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z urządzeniem, ropień okołomigdałkowy, zrosty brzuszne, przepuklinę pachwinową, niedrożność jelit, niedrożność jelita cienkiego, krwotok z górnej części przewodu pokarmowego, dusznica bolesna, wypadek drogowy, ból stawów, złośliwy nowotwór wątroby i uropatię z niedrożności dróg moczowych. Każdy z SAE wystąpił u 1 pacjenta, z wyjątkiem zapalenia tkanki łącznej, które wystąpiło u 2 pacjentów. U 1 z pacjentów odnotowano SAE, które zostało ocenione jako związane lub prawdopodobnie związane z przyjmowaniem rFIX-FC. U pacjenta z historią bolesnego krwimoczku, rozwinął się obturacyjny skrzep w układzie moczowym, po jego wyleczeniu pacjent ten kontynuował terapię rFIX-FC i ukończył badanie. Wszystkie inne SAE zostały ocenione jako niepowiązane lub mało prawdopodobnie związane ze stosowaniem rFIX-FC.

Ogółem, u znaczącej części pacjentów odnotowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane – w grupie rFIX-FP ich odsetek wahał się od 52,0% do 100,0% pacjentów biorących udział w badaniu, natomiast w grupie rFIX-FC odsetki pacjentów, u których zostały odnotowane jakiegokolwiek AEs wynosiły od 13,3% do 79,3%, przy czym należy zauważyć, że liczbowo najwięcej jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie 2 badania *B-LONG*, gdzie odnotowano 45 takich przypadków, co stanowiło 71,4% badanej populacji. Nadmienić należy, że wśród odnotowanych AEs niewielką część stanowiły ciężkie (z ang. *serious*) zdarzenia niepożądane – w przypadku Idelvionu ich odsetek przyjmował wartości od 0% do 3,2% pacjentów biorących udział w badaniu, natomiast w przypadku Alprolixu ich odsetek przyjmował wartości od 0,0% do 14,3% pacjentów biorących udział w badaniu. Jednocześnie wśród zaobserwowanych AEs także ich niewielką część stanowiły zdarzenia potencjalne związane z leczeniem – w grupie rFIX-FP ich odsetek wynosił od 0,0% do 12,0% pacjentów, natomiast w grupie rFIX-FC ich odsetek wynosił 7,1% pacjentów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaliczyć można: zapalenie śluzówki nosa i gardła (Idelvion – 25,4%, Alprolix – od 13,8% do 20,6%), ból głowy (Idelvion – 23,8%, Alprolix od 0,6% do 7,1%) oraz grypę (Idelvion - 11,1%, Alprolix – od 0,0% do 7,9%).

### 10.4.1 Fazy wydłużone analizowanych badań

W poniższej tabeli przedstawione zostało zestawienie oceny bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji preparatu rFIX-FP (badanie *PROLONG-9FPc*, stanowiące fazę wydłużoną badania *PROLONG 9 FPb*) oraz preparatu rFIX-FC (badanie *B-YOND*, stanowiące fazę wydłużoną badania *B-LONG*).

Tabela 83. Ocena bezpieczeństwa rFIX-FP (Idelvion) vs rFIX-FC (Alprolix) – faza wydłużona.

Zdarzenia niepożądane	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	
	Idelvion - <i>PROLONG-9FPc</i> N = 59	Alprolix - <i>B-YOND (Pasi 2020)</i> N = 93
Jakiegokolwiek TEAE	51 (86,4%)	84 (90,3%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane	10 (16,9%)	31 (33,3%)
Ból stawów	19 (32,2%)	10 (10,8%)
Ból głowy	6 (10,2%)	15 (16,1%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	7 (11,9%)	14 (15,1%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, u większości chorych zarówno w grupie stosującej rFix-FP jak i rFIX-FC, w dłuższym okresie obserwacji, ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była stosunkowo wysoka – zdarzenia niepożądane odpowiednio u 86,4% pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz u 90,3% chorych otrzymujących rFIX-FC. Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. *serious*) AEs odnotowano u 10 (16,9%) chorych w otrzymujących rFIX-FP, natomiast odsetek ten był niemal dwukrotnie wyższy wśród pacjentów otrzymujących rFIX-FC: 31 (33,3%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w dłuższym okresie obserwacji zaliczyć można: ból stawów (Idelvion – 32,2% vs Alprolix – 10,8%), ból głowy (Idelvion - 10,2% vs Alprolix – 16,1%) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (Idelvion – 11,9% vs Alprolix 15,1%).

## 11 Porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji rFIX-FP vs rFIX-Fc – (MAIC)

### 11.1 Opis metodyki

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono publikację *Astermark 2021*, w której przedstawiono wyniki porównania dwóch preparatów stosowanych w profilaktyce hemofilii typu B: rFIX-FP oraz rFIX-Fc. Porównanie wykonano stosując metodę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect treatment comparison*), w której dopasowuje się pacjentów otrzymujących różne terapie względem wybranych charakterystyk wyjściowych, aby uzyskać jak najbardziej zbliżone populacje. W przypadku analizy przedstawionej w ramach publikacji *Astermark 2021* wykorzystano dane pacjentów biorących udział w badaniu *PROLONG-9FP*, otrzymujących rFIX-FP, do których dopasowano pacjentów z badania *B-LONG*, otrzymujących preparat rFIX-Fc. Oba te badania zostały uwzględnione i opisane w ramach niniejszej analizy, więc szczegóły odnośnie ich metodyki, populacji oraz interwencji dokładnie przedstawiono w poświęconych im rozdziałach. W obliczeniach po stronie badania *PROLONG-9FP* wykorzystano dane dla chorych otrzymujących profilaktykę cotygodniową oraz profilaktykę dopasowaną, z uwagi na brak możliwości wydzielenia obu tych podgrup; analogiczne dane wykorzystano po stronie badania *B-LONG*. Mediana czasu trwania leczenia wśród chorych otrzymujących rFIX-FP wynosiła 34,3-55,1 tygodni, natomiast mediana miesięcznego zużycia leku wynosiła odpowiednio 162,3 oraz 194,7 IU/kg wśród pacjentów otrzymujących leczenie co 14 dni oraz co 7 dni. W przypadku chorych otrzymujących rFIX-Fc, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 51,6 tygodni wśród pacjentów otrzymujących cotygodniową profilaktykę, oraz 58,3 tygodni wśród chorych otrzymujących dopasowane leczenie, natomiast mediana cotygodniowej dawki preparatu ogólnie u chorych leczonych profilaktycznie wyniosła 45 IU/kg.

W ramach analizy MAIC opisanej w publikacji *Astermark 2021*, populacje chorych dopasowywano względem wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów: wieku, masy ciała, liczby wcześniejszych krwawień (przed włączeniem do danego badania), oraz odsetka pacjentów rasy białej. Charakterystyki te były jedynymi, które można było uwzględnić, z uwagi na dostępność danych w obu badaniach. Zestawienie wartości tych charakterystyk wśród pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz wśród pacjentów otrzymujących rFIX-Fc (przed i po dopasowaniu) przedstawiono w tabeli poniżej. W tabeli zamieszczono również oszacowaną efektywną wielkość populacji, dla której wykonano dopasowanie (ESS, ang. *estimated sample size*), wyznaczoną zgodnie z metodami proponowanymi przez NICE DSU (*NICE 2020*). W ramach

analizy MAIC osobno analizowano pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne oraz osobno pacjentów otrzymujących wcześniej jedynie leczenie doraźne, więc taki podział uwzględniono w tabeli.

Tabela 84. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów uwzględnionych w dopasowaniu MAIC przed i po procedurze dopasowania.

Oceniany parametr	rFIX-FP	rFIX-Fc, populacja przed dopasowaniem	rFIX-Fc, populacja po dopasowaniu	ESS, n (%)
<b>Podgrupa pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne</b>				
Liczba pacjentów	40	45	42 <sup>^</sup>	-
Wiek, średnia (SD) [lata]	31,6 (15,2)	34,2 (14,8)	31,6 (15,2)	41,7 (92,6%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	69,6 (14,4)	76,8 (17,4)	69,6 (14,4)	37,4 (83,1%)
Liczba wcześniejszych krwawień, średnia (SD)	3,4 (3,8)	4,8 (5,9)	3,4 (3,8)	37,9 (92,4%)
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	83%	67%	83%	40,2 (89,3%)
Efektywna wielkość próbki (ESS) dla ostatecznego dopasowania	-	-	-	25,6 (62,6%)
<b>Podgrupa pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie doraźne</b>				
Liczba pacjentów	23	42	40 <sup>^^</sup>	-
Wiek, średnia (SD) [lata]	35,3 (11,1)	31,3 (13,9)	35,3 (11,1)	32,0 (76,1%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	75,1 (20,7)	75,1 (24,3)	75,1 (20,7)	41,4 (98,5%)
Liczba wcześniejszych krwawień, średnia (SD)	24,3 (7,3)	28,2 (18,3)	24,3 (7,3)	28,0 (71,7%)
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	83%	57%	83%	33,2 (79,1%)
Efektywna wielkość próbki (ESS) dla ostatecznego dopasowania	-	-	-	10,2 (26,1%)

<sup>^</sup> brak danych odnośnie ABR oraz czasu trwania leczenia dla n = 3 pacjentów;

<sup>^^</sup> brak danych odnośnie ABR oraz czasu trwania leczenia dla n = 2 pacjentów.

Zarówno w podgrupie pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne, jak i wśród chorych otrzymujących wcześniej jedynie leczenie doraźne, charakterystyki wyjściowe pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz rFIX-Fc były bardzo dobrze dopasowane – po wykonaniu procedury dopasowania, charakterystyki miały identyczne wartości liczbowe. Po ustaleniu dopasowanej populacji z badania *B-LONG*, jej efektywna liczebność wyniosła 26 (63%) w podgrupie pacjentów otrzymujących wcześniej profilaktykę, oraz 10 (26%) w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej jedynie leczenie doraźne.

Po ustaleniu najlepiej dopasowanej populacji chorych leczonych rFIX-Fc do populacji leczonej rFIX-FP, obliczono wśród tych pacjentów wartość rocznej częstości krwawień, wykorzystując model regresji Poissona. Uzyskane wyniki wykorzystano z kolei do obliczenia wzajemnego efektu obu terapii – stosunku rocznej częstości krwawień (IRR, z ang. *incidence rate ratio*).

## 11.2 Skuteczność kliniczna – ocena rocznej częstości krwawień (ABR)

W tabeli poniżej zebrano wyniki porównania pośredniego wykonanego z dopasowaniem danych wyjściowych pacjentów (analiza MAIC) względem wieku, masy ciała, wcześniejszych krwawień oraz pochodzenia etnicznego (chorzy rasy białej). Przedstawiono wymodelowaną średnioroczną częstość krwawień wśród pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz rFIX-Fc, w podgrupach wyróżnionych względem rodzaju wcześniejszej terapii: wcześniejsza profilaktyka lub wcześniejsze podanie doraźne. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami rozpatrywano w kontekście stosunku średniorocznego częstości zdarzeń (IRR, ang. *incidence rate ratio*).

Tabela 85. Ocena średniorocznej częstości krwawień w porównaniu rFIX-FP z rFIX-Fc, badanie *Astermark 2021*.

Oceniany parametr	rFIX-FP	rFIX-Fc	rFIX-FP vs rFIX-Fc IRR (95% CI)
Częstość ABR, podgrupa chorych otrzymujących wcześniej profilaktykę (n = 40 vs n = 45) <sup>^^^</sup>	1,58 (95% CI <sup>^</sup> : 1,02; 2,44)	1,87 (95% CI <sup>^</sup> : 1,59; 2,61)	0,85 (0,48; 1,49) <sup>^^</sup>
Częstość ABR, podgrupa chorych otrzymujących wcześniej leczenie doraźne (n = 19 vs n = 42) <sup>^^^</sup>	2,22 (95% CI <sup>^</sup> : 1,57; 3,23)	2,25 (95% CI <sup>^</sup> : 1,57; 3,22)	0,99 (0,39; 2,50) <sup>^^</sup>

<sup>^</sup> przedział ufności odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji;

<sup>^^</sup> w badaniu przedstawiono efekt względy rFIX-Fc vs rFIX-FP, więc aby przedstawić porównanie w drugą stronę, wyniki te odwrócono – wartości dla porównania rFIX-Fc vs rFIX-FP podane w publikacji wynosiły 1,18 (95% CI: 0,67; 2,10) dla podgrupy otrzymującej wcześniejszą profilaktykę, oraz 1,01 (95% CI: 0,40; 2,57) w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie doraźne;

<sup>^^^</sup> w grupie chorych otrzymujących rFIX-Fc, w ocenie w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne u 3/45 (6,7%) pacjentów brakowało danych odnośnie ABR oraz czasu leczenia, natomiast w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej podanie doraźne takich danych brakowało u 2/42 (4,5%) chorych;

IRR – stosunek rocznej częstości krwawień (*incidence rate ratio*).

Wśród pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne, stosunek rocznej częstości krwawień w grupie leczonej rFIX-FP do rocznej częstości krwawień w grupie rFIX-Fc wynosił 0,85 (95% CI: 0,48; 1,49), a więc różnice nie były istotne statystycznie, co świadczyło o podobnym wpływie obu terapii na średnioroczną częstość krwawień. Podobnie, w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie jedynie w ramach podania doraźnego nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi preparatami: IRR = 0,99 (95% CI: 0,39; 2,50).

## 12 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Idelvion (*ChPL Idelvion 2021*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Bardzo rzadko obserwowano wytworzenie przeciwciał przeciwko białku chomika, powiązane z reakcjami nadwrażliwości.

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

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

## Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i terminami preferowanymi MedDRA, zgłoszone w badaniach klinicznych i (lub) zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

Tabela 86. Tabelaryczna lista zdarzeń niepożądanych podczas terapii rFIX-FP, *ChPL Idelvion 2021*.

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MeDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania na pacjenta
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynnika IX/ rozwój inhibitora	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
	Wyprysk	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia	Często

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

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



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

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

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że reakcje nadwrażliwości (alergiczne) mogą wystąpić w trakcie stosowania produktu Idelvion, ale pojawiają się rzadko. Reakcje te obejmują: obrzęk, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, swędzącą wysypkę, ból głowy, pokrzywkę, obniżone ciśnienie krwi, senność, nudności i wymioty, niepokój, przyspieszone tętno, ucisk w klatce piersiowej oraz świszczący oddech. W niektórych przypadkach zdarzenia te mogą stać się poważne (z ang. *severe*). Dodatkowo, niektórzy pacjenci przyjmujący produkty zawierające czynnik IX mogą wytworzyć przeciwciała neutralizujące czynnik IX, co skutkuje nieskutecznością dalszego leczenia i utratą kontroli nad krwawieniem. Zażywanie leków zawierających czynnik IX może także wiązać się z ryzykiem tworzenia zakrzepów w naczyniach krwionośnych. Na stronie EMA podano także, że lek Idelvion nie może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną leku lub inne jego składniki, a także u pacjentów z nadwrażliwością na białka chomika (EMA 2021).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących albutrepenonakogu alfa (PRAC 2021).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) w zaktualizowanym w lipcu 2021 r. dokumencie „*Highlights Of Prescribing Information*” w rozdziale „*Adverse Reactions*” dotyczącym leku Idelvion podano, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych ( $\geq 1\%$ ) raportowanych w badaniach klinicznych należały: ból głowy i zawroty głowy (FDA 2021).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 czerwca 2021 r.) odnotowano łącznie 308 przypadków zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla preparatu Idelvion, w tym 208 (67,5%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (uwzględniając zgony) oraz 9 (2,9%) zgonów. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 120$ ; 39,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ( $n = 97$ ; 31,5%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ( $n = 91$ ; 29,5%), zaburzenia naczyniowe ( $n = 53$ ; 17,2%), oraz zgłoszenia związane z wadliwością produktu (z.ang. *product issues*) ( $n = 46$ ; 14,9%) (FDA 2021a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 173 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi po podaniu preparatu Idelvion (dane do 18.09.2021 r.). Do najczęstszych (z uwagi na taki sam wynik liczbowy w dwóch kategoriach przedstawiono 6 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ( $n = 72$ ; 41,6%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 53$ ; 30,6%), zaburzenia naczyniowe ( $n = 42$ ; 24,3%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ( $n = 27$ ; 15,6%), badania diagnostyczne ( $n = 13$ ; 7,5%) oraz zaburzenia układu nerwowego ( $n = 13$ ; 7,5%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 228 chorych stosujących albutrepenonakog alfa. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 98$ ; 43,0%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ( $n = 68$ ; 29,8%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ( $n = 53$ ; 23,2%), zaburzenia naczyniowe ( $n = 38$ ; 16,7%), oraz zgłoszenia związane z wadliwością produktu ( $n = 23$ ; 10,1%) (*VigiAccess 2021*).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20 września 2021 roku.

## 14 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Idelvion (albutrepenonakog alfa), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu). W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(albutrepenonacog alfa) OR idelvion OR rFIX-FP”. Wyszukiwanie przeprowadzono 20 września 2021 r. i otrzymano 7 trafień w bazie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz 2 wyniki w bazie [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu).

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

Ostatecznie uwzględniono 3 badania (w tym 1 zduplikowane w obu porównywanych bazach) spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Badania w toku oceniające preparat Idelvion.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04108260	The Effectiveness of Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Recombinant Albumin (rFIX-FP) in Severe Hemophilia B Patients Switching From Previous Factor IX Treatment	<b>Metodyka:</b> jednoramienne, otwarte badanie kliniczne IV fazy <b>Cel:</b> Celem badania jest rozszerzenie wyników programu badań klinicznych nad preparatem Idelvion na szerszą populację chorych na hemofilię B oraz porównanie z alternatywnymi preparatami IX czynnika krzepnięcia stosowanymi w Tajwanie.	<b>Rozpoczęcie:</b> 21 kwiecień 2020 <b>Zakończenie:</b> kwiecień 2022 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: listopad 2021) <b>Liczba uczestników:</b> 5 <b>Sponsor:</b> National Taiwan University Hospital Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów.
NCT02053792 (Eudra CT 2012-005489-37)	A Phase 3b Open-label, Multi-center, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rFIX-FP) in Subjects With Hemophilia B	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy bez randomizacji, bez grupy kontrolnej <b>Cel:</b> długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rFIX-FP w zapobieganiu krwawieniom u dzieci i	<b>Rozpoczęcie:</b> 6 luty 2014 <b>Zakończenie:</b> 2 czerwiec 2021 <b>Liczba uczestników:</b> 95 <b>Sponsor:</b> CSL Behring Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02546622	A Longitudinal, Observational Study of Previously Treated Hemophilia Patients Switching Factor Replacement Products	<p>dorostych z ciężką hemofilią typu B; badanie obejmuje pacjentów nieleczonych uprzednio, leczonych w ramach wcześniejszych badań lub nieleczonych w ramach wcześniejszych badań, ale wymagających profilaktyki w związku z zabiegiem operacyjnym</p> <p><b>Metodyka:</b> przekrojowe badanie obserwacyjne</p> <p><b>Cel:</b> Ocena pacjentów planujących przejście na inny preparat czynnika krzepnięcia, lub takich, którzy niedawno zmienili terapię; zaplanowano obserwację do 1 roku, uwzględniono w badaniu dorosłych i dzieci z hemofilią typu B i jedną z ocenianych interwencji był Idelvion</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> wrzesień 2015</p> <p><b>Zakończenie:</b> 30 czerwiec 2020</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 310</p> <p><b>Sponsor:</b> American Thrombosis and Hemostasis Network, Shire; CSL; Behring; Bioverativ; Therapeutics Inc. Bayer</p> <p>Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.</p>

## 15 Wyniki

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

### Albutrepenonakog alfa (rFIX-FP) w populacji dzieci < 12 lat

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania albutrepenonakogu alfa (rFIX-FP, Idelvion) w populacji dzieci. W prospektywnej próbie klinicznej *PROLONG-9FP* (*Kenet 2016*) ocenie poddano 27 uprzednio leczonych chłopców z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią B ( $\leq 2$  IU/dl): 12 poniżej 6 r.ż. oraz 15 w wieku 6-11 lat, stosujących albutrepenonakog alfa przez co najmniej 12 miesięcy w zapobieganiu krwawieniom. Ponadto w opisie uwzględniono próbę *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Kenet 2020* przedstawiono wyniki fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, obejmującej 14 dzieci w wieku < 12 lat.

Włączono także dwa badania rzeczywistej praktyki klinicznej. W retrospektywnym badaniu *Oldenburg 2020* wyróżniono podgrupę 14 pacjentów w wieku < 12 lat leczonych rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni, wśród których większość (71,4%) była wcześniej leczonych, 85,7% otrzymywała rFIX-FP jako leczenie profilaktyczne, a 64,3% pacjentów wykazywała hemofilię ciężką, podczas, gdy u 35,7% miała ona charakter umiarkowany lub łagodny. Z kolei w retrospektywnej próbie *Hermans 2020* odnaleziono szczerkowe informacje na temat 11 pacjentów pediatrycznych leczonych rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni w ośrodkach włoskich i z terenu Wielkiej Brytanii (odpowiednio 10 pacjentów i 1 chory) – nie podano szczegółowych charakterystyk wyjściowych dla tej podgrupy.

## Ocena farmakokinetyki

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

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

## Skuteczność kliniczna

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

Z kolei w badaniu *Oldenburg 2020* średnia ABR dla 3 pacjentów stosujących profilaktykę rFIX-FP co 7 dni 0,2 (SD: 0,6), a dla 4 pacjentów bez względu na częstość podawania rFIX-FP 0,8 (SD: 1,0). W podgrupie tych 4 analizowanych chorych bez względu na częstość podawania rFIX-FP podczas wcześniejszego leczenia FIX średnia ABR wynosiła 0,8 (SD: 0,6), a u 3 pacjentów leczonych wcześniej nonakogiem alfa 1,1 (SD: 0,2). Natomiast w próbie *Hermans 2020* podano, że u pacjentów w wieku  $\leq 11$  lat, średnia ABR (SD) zmniejszyła się z 5,6 (11,6) do 0,3 (0,5) po przejściu z terapii FIX na rFIX-FP – odnotowano także wzrost odsetka pacjentów bez krwawień ogółem, jak i krwawień spontanicznych (były one odpowiednio 1,75 i 1,1 razy wyższe).

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

Z kolei w badaniu *Hermans 2020* podano, że u pacjentów w wieku  $\leq 11$  lat, średnia AsBR (SD) zmniejszyła się z 0,1 (0,3) do 0,0 (0,0) po przejściu z terapii FIX na rFIX-FP.

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

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

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

**Okołozabiegowe podanie rFIX-FP:** w badaniu *PROLONG-9FP* 2 (7,4%) pacjentów miało przeprowadzony zabieg celem ekstrakcji zębów, pacjenci otrzymali przed zabiegiem pojedynczą dawkę 40-50 IU/kg rFIX-FP, nie wymagali kolejnych dawek w trakcie zabiegu, a po zabiegu wrócili do cotygodniowej profilaktyki rFIX-FP (w dawce 50-60 IU/kg) w ciągu tygodnia. U jednego pacjenta, po zabiegu zastosowano dawkę podtrzymującą rFIX-FP 32 IU/kg w piątym dniu po ekstrakcji. Po zabiegu nie odnotowano żadnych krwawień lub krwawień, a leczenie było ocenione jako dobre lub bardzo dobre. W przypadku innych 5 drobnych zabiegów nie stosowano dodatkowych dawek leku poza prowadzoną profilaktyką. W publikacji *Negrer 2016* podano także informacje o jednym dziecku, które w ramach fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP* przeszło zabieg wycięcia zmiany barwnikowej – odpowiedź hemostatyczna na podanie okołozabiegowe rFIX-FP oceniona została jako bardzo dobra. Z kolei w publikacji *Pan-Petes 2020*

odnaleziono informację na temat 9-letniego dziecka, które otrzymało rFIX-FP okołozabiegowo podczas operacji przepukliny pępkowej i obrzezania – odpowiedź hemostatyczną na podanie analizowanego leku badacze ocenili u niego jako dobrą. Łącznie w okresie przedzoperacyjnym i do 14 dni po zabiegu pacjent ten otrzymał 8 dawek leku, a łączne zużycie rFIX-FP wyniosło 230,88 IU/kg (w tym 70,42 IU/kg w okresie przedoperacyjnym).

**Zużycie leku:** w badaniu *PROLONG-9FP* średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP wyniosło 47,2 IU/kg i było 2,27 razy mniejsze niż średnie tygodniowe zużycie wcześniejszych FIX (107,1 IU/kg). Natomiast w próbie *Oldenburg 2020* podano, że dawka rFIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91; n = 12) i była o około połowę mniejsza niż dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg (zakres: 57-136, n = 5) i 83,5 IU/kg (n = 1). Podobnie było w populacji pediatrycznej z badania *Hermans 2020* – średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP wynosiło 44,1 IU/kg, gdy podczas profilaktyki wcześniejszymi FIX wynosiło 106,5 IU/kg, co oznaczało 58% redukcję. 16 pacjentów z badania *PROLONG-9FP* otrzymało w ramach profilaktyki dawkę 35-50 IU/kg co tydzień, przy średniej dawce 43,8 IU/kg i średniej aktywności FIX w stanie równowagi wynoszącej 12,80%. Dla wszystkich dawek odnotowano, że 97,9% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie > 5%.

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

## Bezpieczeństwo

Łącznie w badaniu *PROLONG-9FP* odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono łącznie 48 reakcji w miejscu podania u 5 (18,5%) pacjentów i wszystkie miały łagodny charakter. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rFIX-FP. W badaniu nie odnotowano



przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z innych przyczyn. W badaniu nie odnotowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 4 (14,8%) pacjentów (łącznie 6 zdarzeń), wszystkie związane z przypadkowymi urazami i uznane za niezwiązane z leczeniem.

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

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

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

### Albutrepenonakog alfa (rFIX-FP) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – badania eksperymentalne

Poszerzoną ocenę preparatu Idelvion, opartą na badaniach oceniających populację mieszaną (dzieci oraz dorosłych), wykonano na podstawie danych z 4 badań klinicznych – *PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FPb* i *PROLONG-9FPc* (faza wydłużona badania *PROLONG-9FPb*). Ogółem, w badaniach tych uwzględniono odpowiednio 17, 63, 25 oraz 59 pacjentów. Średnia wieku ocenianych pacjentów w badaniu *PROLONG-9FPa* wyniosła 26,1 (zakres: 13-46) lat, podczas gdy w próbie *PROLONG-9FP0* średnia wieku wyniosła 35,0 (zakres: 15-58) lat, w próbie *PROLONG-9FPb* 33,0 (SD: 13,9) lat, natomiast w jej fazie wydłużonej *PROLONG-9FPc* 36,1 lat.

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

### Ocena farmakokinetyki

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

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

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

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

### Skuteczność kliniczna

W próbie *PROLONG-9FPa* średnia roczna liczba spontanicznych krwawień (**AsBR**) wyniosła 1,26, z kolei w badaniu *PROLONG-9FPb* podano medianę i w grupie 1 wyniosła ona 0,00 (IQR: 0,00; 0,00) dla podania co 7 i 10 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 1,00) dla podania co 14 dni oraz 0,00 (IQR: 0,00; 0,96) w grupie 2. Z kolei wartości te dla **ABR** wyniosły 4,35 w pierwszym z badań oraz 0,00 (IQR: 0,00; 1,87), 0,00 (IQR: 0,00; 1,78), 1,08 (IQR: 0,00; 2,70) i 1,58 (IQR: 0,00; 4,06) w grupie 1 (odpowiednio podania co 7, 10 i 14 dni) i grupie 2 drugiego badania. Mediany dla **ABR krwotoków do stawu** w grupie 1 badania *PROLONG-9FPb*

wyniosły 0,00 (IQR: 0,00; 1,53) dla podania co 7 dni, 0,00 (IQR: 0,00; 0,88) dla podania co 10 dni i 0,00 (IQR: 0,00; 1,04) dla podania co 14 dni.

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

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

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

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

W badaniu *PROLONG-9FPb* mediana **zużytej dawki leku** wyniosła 40 IU/kg rFIX-FP w ciągu pierwszych 26 tyg. leczenia profilaktycznego w grupie 1, oraz 40,3 IU/kg (IQR: 37,6; 50,6) w czasie leczenia

profilaktycznego (po 26. tygodniu) w grupie 2. Średnia najniższej aktywność FIX po podaniu rFIX-FP (przed podaniem kolejnej dawki leku, wartość „trough”) – mierzona w 7 dniu w przypadku profilaktyki cotygodniowej (dawka 40 IU/kg) oraz w 14 dniu w profilaktyce prowadzonej co 2 tygodnie (75 IU/kg) – wyniosła odpowiednio dla tych dwóch grup profilaktyki 20 IU/dl (IQR: 17-26 IU/dl, zakres 2,5-36,2 IU/dl) oraz 12,4 IU/dl (IQR: 10-14 IU/dl, zakres 3,1-25,4 IU/dl). W próbie *PROLONG-9FPa* podano, że w czasie rutynowej profilaktyki zużycie leku wyniosło średnio 55 IU/kg, co stanowiło 63% dawki zużywanej podczas wcześniejszego leczenia FIX.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Santagostino 2017* oraz publikacji *Mancuso 2020a* przedstawiono informacje o **przestrzeganiu przepisane go schematu leczenia (*treatment adherence*)**, wśród pacjentów biorących udział w próbie *PROLONG-9FPb*. Ogółem, pacjenci przestrzegali przepisane go leczenia w 94,9% przypadków. Średni odsetek pacjentów przestrzegających zalecanego schematu leczenia wyniósł 94,7% podczas profilaktyki 7-dniowej, 90,7% podczas profilaktyki 10-dniowej oraz 97,2% w przypadku profilaktyki 14-dniowej. Ogółem, 85,7% pacjentów przestrzegało ustalone go dawkowania (odchylenia od przepisane go dawki 10% w  $\geq 80\%$  przypadków).

## Bezpieczeństwo

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

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

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

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano tylko w próbie *PROLONG-9FPb* – dotyczyło 2 (3,2%) ocenianych chorych.

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

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

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

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

### rFIX-FP w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy badania obserwacyjne przedstawiające informacje o skuteczności stosowania rFIX-FP, jego zużyciu oraz przestrzeganiu zaleceń dotyczących

schematu i dawkowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Hermans 2020*, *Mancuso 2020a* i *Oldenburg 2020*. W pierwszej próbie podano informacje z 23 ośrodków leczenia hemofilii z Włoch, Belgii oraz Wielkiej Brytanii, w drugiej z 3 ośrodków ze Stanów Zjednoczonych, Włoch i Niemiec, a w trzeciej z 24 ośrodków *Comprehensive Care Centers*, *Hemophilia Treatment Centers* oraz regionalnych *Hemophilia Treatment Centers* z terenu Niemiec.

łącznie w prezentowanych poniżej analizach z 3 badań dotyczących oceny skuteczności stosowania rFIX-FP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono 187 pacjentów. W żadnym z badań w kryteriach włączenia nie sprecyzowano stopnia jej ciężkości, ale w próbie *Hermans 2020* w opisie analizowanej populacji podano, że u 92,8% chorych określono ją jako ciężką, z kolei w badaniu *Oldenburg 2020* ciężka hemofilia występowała u 67,2% pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat. Pomimo, iż w badaniu *Mancuso 2020* nie sprecyzowano jednoznacznie jakiego odsetka pacjentów występowała ciężka postać hemofilii B, to uznano, że z racji przeprowadzonego w publikacji odniesienia do badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*, populacja ta była zbliżona do poszukiwanej w niniejszym raporcie. Wcześniejsze leczenie w postaci profilaktyki stosowano u 86,9% pacjentów z badania *Hermans 2020* oraz 72,8% pacjentów z populacji ogólnej i 79,1% chorych w wieku  $\geq 12$  lat próby *Oldenburg 2020*.

### Skuteczność kliniczna

**Epizody krwawień:** w badaniu *Hermans 2020* przejście z profilaktyki FIX na terapię profilaktyczną z użyciem rFIX-FP doprowadziło do redukcji średniej ABR o 94,3% w ośrodkach z Włoch, o 93,9% w ośrodkach z Belgii i o 67,7% w ośrodkach z Wielkiej Brytanii. Podobnie było w przypadku oceny średniej AsBR. Także odsetek chorych bez krwawień ogółem, jak i brakiem krwawień spontanicznych był znacznie większy podczas terapii rFIX-FP niż z zastosowaniem wcześniejszych preparatów FIX, odpowiednio 36,4-84,1% vs 0-14,3% oraz 63,6-100% vs 22,7-50%. W próbie *Mancuso 2020a* badacze podsumowali tylko, że podczas okresu obserwacji częstość oraz liczba krwawień była niska. W badaniu *Oldenburg 2020* podano natomiast, że średnia ABR (dla wszystkich pacjentów) podczas profilaktyki rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni wyniosła 0,3 (SD: 0,6) w porównaniu do 2,6 (SD: 2,9) podczas terapii wcześniejszymi produktami FIX. Odpowiednio wśród tych pacjentów u 81% nie stwierdzono żadnych krwawień w porównaniu do 24% (mediany wyniosły odpowiednio 0 i 1,2). Podobne obserwacje poczyniono biorąc pod uwagę profilaktykę rFIX-FP przez co najmniej 12 i 26 tygodni, odpowiednio redukcja średniej ABR z 3,3 (SD: 3,1) podczas terapii nonakogiem alfa na 0,3 (SD: 0,6) i z 2,8 (SD: 2,7) na 0,3 (SD: 0,7) (przy tym zwiększył się odsetek pacjentów bez krwawień, odpowiednio z 15% do 79% i z 19% do 81%).

**Zużycie leku:** w próbie *Hermans 2020* podano, że w okresie stosowania wcześniejszych preparatów FIX tylko 7/73 pacjentów (9,6%) otrzymywało profilaktykę raz na tydzień, ale po przejściu na terapię rFIX-FP u większości analizowanych pacjentów stwierdzono redukcję częstości podawania dawki: 61/73 (83,6%) pacjentów otrzymywało lek co 7-12 dni, 9 (12,3%) co 14 dni, a 2 (2,7%) co 15 dni. Z kolei redukcja średnich dawek stosowanej profilaktyki wyniosła w ośrodkach włoskich 54%, w ośrodkach z Belgii 71%, a w ośrodkach z Wielkiej Brytanii 59%. W przypadku tylko osób dorosłych uwzględnionych w tej próbie średnie zużycie wcześniejszego nonakogu alfa wynosiło 86,8 IU/kg/tydzień, natomiast rFIX-FP 39,7 IU/kg/tydzień, co oznaczało 54% redukcję.

Biorąc pod uwagę wszystkich 72 chorych leczonych rFIX-FP w ramach profilaktyki w próbie *Oldenburg 2020* średnia dawka wyniosła 44,2 IU/kg/tydzień (zakres: 21-91). Średnia dawka stosowanego wcześniej nonakogu alfa była przy tym prawie dwa razy większa i wynosiła 85,5 IU/kg/tydzień (dla 42 chorych; zakres: 47-136, a średnia dawka pdFIX wynosiła 74,5 IU/kg/tydzień (dla 17 pacjentów; zakres: 18-111).

W badaniu *Mancuso 2020a* odnotowano natomiast, że w 2 spośród 3 biorących udział w próbie ośrodków wszyscy pacjenci przestrzegali zaleconego schematu leczenia. Tylko w amerykańskim ośrodku terapii hemofilii odsetek ten był niższy i wyniósł 57,1% – u 3 pacjentów stwierdzono brak zgodności z zalecaną terapią na skutek utraty ubezpieczenia (chorzy przeszedł na terapię doraźną), braku możliwości refundacji analizowanej terapii w ramach ubezpieczenia oraz niewystarczającego czasu i komunikacji ze strony rodziców do motywacji dziecka do przestrzegania zaleceń lekarskich.

### **Badania oceniające długo działające preparaty (Idelvion i Alprolix) w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) – rzeczywista praktyka kliniczna**

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również jednoośrodkowe, retrospektywne badanie – *Rampotas 2020*. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowych preparatów o wydłużonym działaniu (EHL-FIX, ang. *extended half-life factor IX*), podawanych z mniejszą częstością i niższych dawkach, wobec standardowego leczenia (SHL-FIX, ang. *standard half-life factor IX*). W wynikach badania przedstawiono dane odnośnie krwawień osobno dla Idelvionu oraz Alprolixu, ale porównanie tych dwóch schematów nie było celem badania (nie oceniano istotności statystycznej różnic między tymi preparatami). Badanie objęło łącznie 20 chorych: 7 (35,0%) przechodziło ze standardowego leczenia na preparat Idelvion, natomiast 13 (65,0%) na preparat Alprolix. Chorzy otrzymali oba te preparaty w dawkowaniu odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną w UK: leki

podawano we wlewie dożylnym co 7 dni; mediana dawki albutrepenonakogu alfa (Idelvion) wynosiła 20,2 IU/kg (IQR 15,38; 23,0), natomiast mediana dawki eftrenonakogu alfa 31,5 IU/kg (IQR 28,16; 38,15). Dawki te miały więc charakter niestandardowy, gdyż były niemal dwukrotnie mniejsze niż dawki obu tych preparatów stosowane w ramach analizowanych badań klinicznych – co więcej, w przeliczeniu na miesięczną dawkę pacjenci otrzymywali więc około 80 IU/kg, natomiast pacjenci otrzymujący Alprolix około 128 IU/kg.

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

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

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

Dodatkowo, odnaleziono jedną publikację (*Malec 2020*), w której przedstawione są dane dotyczące spontanicznych krwawień (z ang. *spontaneous bleeding*) oraz słabą odpowiedź na krwawienie (z ang. *poor bleeding response*) związana z produktami z czynnikiem IX o wydłużonym okresie półtrwania w wybranych ośrodkach leczenia hemofilii w USA. Ogółem, w publikacji przedstawionej w formie listu do redakcji przedstawiono dane dotyczące pacjentów z ciężką postacią hemofilii typu B z 4 amerykańskich ośrodków HTC (z ang. *Hemophilia Treatment Centers*), w tym dwóch leczących zarówno osoby dorosłe jak i dzieci, jak również dwóch przeznaczonych dla dzieci. Łącznie 77 pacjentów z ciężką postacią hemofilii



typu B było leczonych w ośrodkach HTC, w tym 55 (77%) podawano koncentraty FIX o wydłużonym okresie półtrwania, z czego 24 (34%) otrzymywało rFIX-FP oraz 31 (44%) otrzymywało rFIX-FC, przy czym żaden pacjent nie przeszedł na terapię glikopeligowanym koncentratem FIX (z ang. *glykopegylated recombinant FIX*). W sumie u 13 (17%) pacjentów ze wszystkich ośrodków odnotowano spontaniczne krwawienia, niewielkie krwotoki powstałe w wyniku urazu (z ang. *minimally traumatic bleeding*) lub słabą kontrolowalne krwawienie. Nadmienić należy, że autorzy wskazali medianę wieku tej kohorty, która wynosiła 14,5 (zakres: 1,4 – 22) lat.

### Jakościowe porównanie rFIX-FP z preparatem eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX-FC w populacji dzieci < 12 lat

Zbiorcze porównanie farmakokinetyki, a także skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania rFIX-FP w porównaniu do rekombinowanego czynnika krzepnięcia krwi rFIX-FC (Alprolix) u dzieci < 12 lat wykonano na podstawie trzech badań opisujących rFIX-FP (*PROLONG-9FP*, *Hermans 2020* oraz *Oldenburg 2020*) oraz 2 prób oceniających rFIX-FC: *Kids B-LONG* oraz *PUPS B-LONG*. Dodatkowo włączono dwa badania opisujące fazy wydłużone dla prób *PROLONG-9FP* i *Kids B-LONG*, odpowiednio *PROLONG-9FPc* i *B-YOND*.

Badania prowadzone całkowicie w populacji dzieci różniły się od siebie granicą uwzględnianego wieku – w próbie *PROLONG-9FP* oraz *Kids B-LONG* uwzględniono chorych poniżej 12 roku życia, a średni wiek wyniósł około 6-7 lat, dla ostatniego mediana 5,0 lat. Średni wiek chorych w badaniu *Oldenburg 2020* był tylko trochę niższy niż w próbie *PROLONG-9FP* (4,6 lat). Najmłodszych pacjentów uwzględniono w badaniu *PUPS B-LONG* – uwzględniono w nich chorych wcześniej nie leczonych, a mediana wieku wyniosła nieco ponad pół roku (7,2 miesięcy). W ramach badania *Hermans 2020* opisano podgrupę 11 pacjentów w wieku 0-11 lat, ale nie podano mediany wieku dla tej grupy. Opisywane badania oceniały stosunkowo duże grupy chorych, biorąc pod uwagę rzadkość występowania hemofilii typu B – uwzględniono w nich od 14-30 chorych.

Większość ocenianych badań uwzględniała uprzednio leczonych chorych, przy czym w próbie *Oldenburg 2020* uwzględniono zarówno chorych wcześniej leczonych, jak i pacjentów nie otrzymujących wcześniejszego leczenia. Wyjątek stanowiło badanie *PUPS B-LONG* – próba była ukierunkowana na ocenę chorych wcześniej nieleczonych, i tylko tacy pacjenci zostali poddani ocenie.

## Ocena farmakokinetyki

W zakresie oceny parametrów farmakokinetycznych w porównaniu rFIX-FP z rFIX-FC odnotowano:

- Wyższą wartość odzysku przyrostowego IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: średnia 1,01 po stronie rFIX-FP, w porównaniu do 0,6-0,7 po stronie rFIX-FC
- Wydłużenie czasu półtrwania leku  $t_{1/2}$  [h]: średnio 91,4 godzin w rFIX-FP w porównaniu do maksymalnie 72 godzin w rFIX-FC
- Mniejszy klirens CL [ml/h/kg]: średnio 1,11 dla rFIX-FP w porównaniu do około 4 dla rFIX-FC
- Mniejszą objętość dystrybucji w stanie równowagi,  $V_{ss}$  [dl/kg]: 1,36 dla rFIX-FP w porównaniu do 3,00-3,73 po stronie rFIX-FC
- Wyższy średni czas pozostawania leku w organizmie, MRT [h]: 126,5 godziny dla rFIX-FP w porównaniu do 84-85 godzin dla rFIX-FC

## Skuteczność kliniczna

W porównaniu z rFIX-FC, preparat rFIX-FP charakteryzował się:

- Podobną roczną częstością spontanicznych krwawień (AsBR): mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,91) po stronie rFIX-FP oraz 0,00 po stronie rFIX-FC (IQR, zależnie od badania, od 0,00 do 1,20)
- Nieco wyższą roczną częstością krwawień do stawów: mediana 0,99 (IQR: 0,00; 2,33) po stronie rFIX-FP w porównaniu z 0,00 (IQR w zależności od badania od 0,00 do 1,10)
- Wyższą częstością krwawień ogółem (ABR): mediana 3,12 (IQR: 0,91; 5,91) po stronie preparatu rFIX-FP w porównaniu do median od 1,24 do 2,00 krwawień (IQR w zależności od badania od 0,00 do 2,49).
- Podobnym prawdopodobieństwem powodzenia leczenia (zatrzymania krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 dawek leku): 97% po stronie rFIX-FP w porównaniu do 92-97% po stronie rFIX-FC
- Mniejszym tygodniowym zużyciem leku: mediana tygodniowej dawki po stronie rFIX-FP wyniosła 47,2 (IQR: 40,6; 55,8) IU/kg, w porównaniu do median 58,0-58,6 (IQR od 52,30 do 65,10 w zależności od badania)
- W dłuższym okresie obserwacji (fazy dodatkowe *PROLONG-9FPc* oraz *B-YOND*) obserwowano podobne mediany AsBR (0,00 w próbie *PROLONG-9FPc*, 0-0,7 w próbie *B-YOND*). Podobne były także mediany ABR ogółem (odpowiednio 2,0 vs 1,1-3,7). Z kolei mediana ABR krwotoków do

stawu wynosiła 0,00 dla grupy wiekowej < 6 lat badania *B-YOND*, a w próbie *PROLONG-9FPc* była większa i wynosiła 0,6, co było z kolei zbliżoną wartością do tej obserwowanej w starszej podgrupie badania *B-YOND* (0,8-0,9). Porównywalne między lekami było prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, które wyniosło w próbie *PROLONG-9FPc* 96%, a w badaniu *B-YOND* 97-98%. Zużycie leku było niższe po stronie preparatu rFIX-FP: 212,4 IU/kg w porównaniu do około 261-294 IU/kg.

## Bezpieczeństwo

W porównaniu bezpieczeństwa preparatów rFIX-FP oraz rFIX-FC obserwowano podobne częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ogólnie podobne profile bezpieczeństwa. W ramach zestawienia odnotowano:

- Podobną częstość występowania jakichkolwiek AEs: około 96% w przypadku rFIX-FP oraz od 87% do 96% w przypadku rFIX-FC
- Niższą częstością występowania AEs związanych z leczeniem (TRAEs) po stronie rFIX-FP: 0% w porównaniu z około 3-6% w badaniach oceniających rFIX-FC
- Zbliżoną, choć liczbowo nieco wyższą częstością występowania ciężkich AEs (SAEs): 14,8-29,1% po stronie rFIX-FP w porównaniu do 13-18% po stronie rFIX-FC (nie licząc odstającej od pozostałych wyników wartości niemal 70% w badaniu *PUPS B-LONG*, gdzie uwzględniono bardzo małych pacjentów, o medianie wieku około 7 miesięcy)
- Podobnie niskie ryzyko przerwania leczenia z powodu AEs (w większości przypadków 0%) oraz niskie ryzyko wytworzenia inhibitora (w większości nie odnotowano przypadków wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko stosowanemu preparatowi)

## Jakościowe porównanie rFIX-FP z preparatem eftrenonakog alfa (Alprolix) – rFIX-FC w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych)

W zestawieniu wyników skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla preparatów Idelvion (rFIX-FP) oraz Alprolix (rFIX-FC) w populacji pacjentów obejmujących mieszane grupy dzieci i dorosłych, lub samych dorosłych wykorzystano dane z kilkunastu badań klinicznych. Ogółem, po stronie rFIX-FP dane pochodziły z prospektywnych badań jednoramiennych prowadzonych w ramach programu *PROLONG-9*: próby *PROLONG-9FPa* oraz *PROLONG-9FPb* wraz z jej fazą wydłużoną *PROLONG-9FPc* oraz badania

*PROLONG-9FP0*, a także z badań retrospektywnych: *Hermans 2020*, *Mancuso 2020a* oraz *Oldenburg 2020*. Po stronie preparatu rFIX-FC wykorzystano z kolei 4 badania prospektywne: *B-LONG* wraz z jego fazą wydłużoną *B-YOND*, badanie *PARADIGM 7* oraz badanie *Shapiro 2012*, będące małą próbą fazy 1/2a. Dodatkowo, wykorzystano również badania retrospektywne: *Brennan 2020*, *Keepanasseril 2017*, *O'Donovan 2021*, *Shapiro 2020*, *Shrestha 2021*, *Sun 2021*, *Traets 2020* oraz *Wang 2018*.

Ogółem, badania charakteryzowała duża zmienność liczby ocenianych chorych – oceniane grupy obejmowały od kilku do kilkudziesięciu pacjentów. Najmniejsze z badań uwzględnionych po stronie rFIX-FP, *PROLONG-9FPa* obejmowało 13 pacjentów, natomiast pozostałe badania były stosunkowo liczne, obejmując od 36 chorych w próbie *Mancuso 2020a* do 87 w próbie *PROLONG-9FPb*. W przypadku badań oceniających rFIX-FC obserwowano większą zmienność liczby ocenianych pacjentów – najmniejsze badanie, *Shapiro 2012*, oceniło jedynie 10 pacjentów (po 5 w każdej z uwzględnianych grup interwencji), natomiast próby *PARADIGM 7*, *Keepanasseril 2017*, *Traets 2020* oraz *Wang 2018* oceniały po kilkunastu pacjentów, w zakresie 15-19. Pozostałe próby uwzględniały kilkudziesięciu pacjentów – od 28 w próbie *O'Donovan 2021*, do 93 w próbie *B-YOND*.

Oceniane badania różniły się okresem obserwacji leczonych pacjentów, a porównanie dodatkowo utrudnia fakt, że w badaniach często nie raportowano dokładnego okresu obserwacji. W przypadku badań oceniających rFIX-FP, okres obserwacji wynosił od kilku miesięcy do około 2 lat. Z kolei, w badaniach po stronie preparatu rFIX okresy obserwacji wynosiły od 6 miesięcy (*Brennan 2020*, *Keepanasseril 2017*), przez badania z okresem obserwacji około 2 lat, do długoterminowej obserwacji (do 5 lat) w badaniu *B-YOND*, stanowiącym fazę dodatkową prób *B-LONG* oraz *Kids B-LONG*. W przypadku badań, gdzie ocenę ukierunkowano głównie na określenie parametrów farmakokinetycznych (*PROLONG-9FP0*, *PARADIGM 7*, *Shapiro 2012*), analizę wykonywano po podaniu pojedynczej dawki leku.

Ogółem, średni wiek wynosił około 30 lat w badaniach oceniających rFIX-FP (średnie wartości od 25 do około 36 lat). Podobne wartości obserwowano w badaniach oceniających rFIX-FC, gdzie prezentowane średnie lub mediany wieku ogółem mieściły się w zakresie od 22 do 44 lat (w niektórych badaniach średnie lub mediany podano osobno dla populacji dzieci < 18 lat oraz dorosłych). Większość analizowanych badań uwzględniała chorych z ciężką hemofilią, a w przypadku uwzględnienia pacjentów z różną ciężkością choroby, większość (zarówno w badaniach oceniających rFIX-FP, jak i w badaniach oceniających rFIX-FC).

## Ocena farmakokinetyki

W zakresie oceny parametrów farmakokinetycznych w porównaniu rFIX-FP z rFIX-Fc odnotowano:

- Wyższą wartość odzysku przyrostowego IR  $[(IU/dl)/(IU/kg)]$ : od średnio 1,08 do 1,65 po stronie rFIX-FP, w porównaniu do średnio od 0,80 do 1,02 w badaniach oceniających rFIX-Fc
- Wyższą ekspozycję na stosowany lek: średnie AUC  $[IU \times h/dl]$  od około 4192 do 8995 w badaniach oceniających rFIX-FP, do około 2200-4020 w badaniach oceniających rFIX-Fc
- Wydłużenie czasu półtrwania leku  $t_{1/2}$  [h]: średnio od około 91 do 104 godzin w rFIX-FP w porównaniu 57-85 godzin w rFIX-Fc
- Mniejszy klirens CL  $[ml/h/kg]$ : średnio w zakresie 0,73-0,87 dla rFIX-FP w porównaniu do średnio 1,78-3,20 dla rFIX-Fc
- Mniejszą objętość dystrybucji w stanie równowagi,  $V_{ss}$   $[ml/kg]$ : od około 85 do 119 dla rFIX-FP w porównaniu do około 172-314 po stronie rFIX-Fc
- Wyższy średni czas pozostawania leku w organizmie, MRT [h]: od około 127 do 138 godzin dla rFIX-FP w porównaniu do 66-99 godzin dla rFIX-Fc

## Skuteczność kliniczna

W porównaniu z rFIX-Fc, preparat rFIX-FP charakteryzował się:

- Nieco mniejszą roczną częstością spontanicznych krwawień (AsBR): mediany w przypadku rFIX-FP wynosiły 0 krwawień, natomiast mediany po stronie rFIX-Fc od 0,40 do 0,60, natomiast średnie wartości mieściły się w zakresie od 0 do 1,26 w przypadku rFIX-FP oraz w zakresie od 0,50 do 1,10 dla rFIX-Fc.
- Nieco mniejszą roczną częstością krwawień do stawów: po stronie rFIX-FP mediany wynosiły 0, natomiast średnie częstości krwawień do stawów – od 0,92 do 1,13. Po stronie rFIX-Fc mediany wynosiły od 0 do 2, natomiast średnie od 0,20 do 5
- Podobną częstością krwawień ogółem (ABR): mediana wynosiły od 0 do 1,58 po stronie preparatu rFIX-FP w porównaniu do median zakresie od 0,50 do 3,80 po stronie rFIX-Fc; wartości średnie mieściły się po stronie rFIX-FP w zakresie od 0,2 do 4,35 zdarzeń w roku, podczas gdy po stronie rFIX-Fc analogiczny zakres wynosił od 0,30 do 9,30 zdarzeń w roku
- Podobnym odsetkiem pacjentów bez epizodów krwawienia: od 36% do 84% po stronie rFIX-FP, oraz 46% do 72% w przypadku badań oceniających rFIX-Fc

- Podobnym prawdopodobieństwem powodzenia leczenia (zatrzymania krwawienia przy użyciu maksymalnie 2 dawek leku): 95-100% krwawień po stronie rFIX-FP oraz 90-97% krwawień po stronie rFIX-Fc
- Nieco mniejszym tygodniowym zużyciem leku: średnia tygodniowa dawka leku wynosiła od 29 IU/kg/tydzień do 55 IU/kg/tydzień po stronie rFIX-FP w porównaniu do median od 40,7 IU/kg/tydzień do 57,0 IU/kg/tydzień
- W dłuższym okresie obserwacji (fazy dodatkowe *PROLONG-9FPc* oraz *B-YOND*) średnia częstość spontanicznych krwawień ogólnie była niższa u chorych otrzymujących preparat rFIX-FP: mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,67) po stronie rFIX-FP, oraz 0,90 (0,00; 3,00) po stronie rFIX-Fc. Również mediana ogólnie ABR była niższa po stronie rFIX-FP: 1,33 (IQR: 0,36; 4,17) vs 2,30 (IQR: 0,40; 5,20). Z kolei, częstość krwawień do stawów była zbliżona dla obu preparatów i jej mediana wyniosła 0,80 (IQR: 0,00; 2,34) u pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz 0,70 (IQR: 0,00; 3,60) u chorych otrzymujących rFIX-Fc. Miesięczne zużycie leku było zbliżone w przypadku obu preparatów i wyniosło średnio około 206 IU/kg po stronie preparatu rFIX-FP, natomiast mediana tego zużycia, prezentowana po stronie rFIX-Fc wynosiła około 211 IU/kg.

## Bezpieczeństwo

W ramach zestawienia oceny bezpieczeństwa preparatów rFIX-FP oraz rFIX-Fc odnotowano:

- Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w zakresie od 13% do 100% w badaniach oceniających rFIX-FP, w porównaniu do 50-79% w badaniach oceniających rFIX-Fc
- Niższy odsetek pacjentów z SAEs po stronie rFIX-FP: 0-3,2% vs 7,9-14,3%
- Nieco wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAEs): 0-12% po stronie rFIX-FP, w porównaniu do około 7% po stronie rFIX-Fc
- Najczęściej występujące zdarzenia: zapalenia śluzówki nosa i gardła (około 25% po stronie rFIX-FP vs 14-21% po stronie rFIX-Fc), bóle głowy (24% vs 1-7%), bóle stawów (14% vs 7-10%) oraz grypę (11% vs 0-8%).

## Porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji rFIX-FP z preparatem rFIX-Fc – MAIC

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono publikację *Astermark 2021*, w której przedstawiono wyniki porównania dwóch preparatów stosowanych w profilaktyce hemofilii typu B: rFIX-

FP oraz rFIX-Fc. Porównanie wykonano stosując metodę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect treatment comparison*), w której dopasowuje się pacjentów otrzymujących różne terapie względem wybranych charakterystyk wyjściowych, aby uzyskać jak najbardziej zbliżone populacje, w których można wtedy porównać analizowane terapie. W ramach publikacji *Astermark 2021* wykorzystano dane pacjentów biorących udział w badaniu *PROLONG-9FP*, otrzymujących rFIX-FP, do których dopasowano pacjentów z badania *B-LONG*, otrzymujących preparat rFIX-Fc.

W ramach analizy MAIC opisanej w publikacji *Astermark 2021*, populacje chorych dopasowywano względem wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów: wieku, masy ciała, liczby wcześniejszych krwawień (przed włączeniem do danego badania), oraz odsetka pacjentów rasy białej. Zarówno w podgrupie pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne, jak i wśród chorych otrzymujących wcześniej jedynie leczenie doraźne, charakterystyki wyjściowe pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz rFIX-Fc były bardzo dobrze dopasowane – po wykonaniu procedury dopasowania, charakterystyki miały identyczne wartości liczbowe.

### Skuteczność kliniczna

Wśród pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne, stosunek rocznej częstości krwawień w grupie leczonej rFIX-FP do rocznej częstości krwawień w grupie rFIX-Fc wynosił 0,85 (95% CI: 0,48; 1,49), a więc różnice nie były istotne statystycznie, co świadczyło o podobnym wpływie obu terapii na średnioroczną częstość krwawień. Podobnie, w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie jedynie w ramach podania doraźnego nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi preparatami: IRR = 0,99 (95% CI: 0,39; 2,50).

## 16 Dyskusja

Hemofilia typu B jest wrodzonym zaburzeniem krzepliwości krwi związanym z upośledzeniem aktywności IX czynnika krzepnięcia krwi (FIX) w osoczu. Objawy obejmują najczęściej występowanie wylewów oraz krwawień, w tym do stawów lub mięśni, które mogą skutkować artropatią lub niedowładem mięśni. Choroba jest sprzężona z płcią (gen kodujący czynnik IX krzepnięcia krwi znajduje się na chromosomie X), więc przeważnie objawia się u płci męskiej. Leczenie jest objawowe – chory może otrzymać preparat zastępczy FIX doraźnie w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia lub preparat może być podawany regularnie w celu zapobiegania wystąpieniu epizodów krwawień (podanie profilaktyczne) – dodatkowo, w przypadku konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego niosącego ryzyko wystąpienia krwawień, preparat zastępczy FIX może być podany okołozabiegowo lub dodatkowo doraźnie, celem zatrzymania krwawienia w przypadku jego wystąpienia. Ogółem, preparaty FIX obecnie dostępne na rynku można podzielić na dwie grupy – osoczo pochodne FIX (pdFIX), wytwarzane z oczyszczonego ludzkiego osocza, oraz rekombinowane (rFIX), wytwarzane przy użyciu metod inżynierii genetycznej (APD *Idelvion 2021*).

Preparaty osoczo pochodne charakteryzują się dobrymi parametrami farmakokinetycznymi (wysoka skuteczność odzyskiwania aktywności FIX po podaniu preparatu, wynosząca około 1 [IU/dl]/[IU/kg]), niosą ze sobą jednak ryzyko – głównie infekcji wirusowych lub przeniesienia chorób prionowych. Rekombinowane preparaty są pod tym względem bezpieczniejsze, gdyż proces wytwarzania leku w kontrolowanych warunkach znacznie eliminuje ryzyko zakażeń, nie są też uzależnione od dostępności ludzkiego osocza – ich profil farmakokinetyczny jest jednak nieco gorszy niż preparatów pdFIX (np. odzyskiwanie aktywności FIX po podaniu preparatu wynosi 0,8 [IU/dl]/[IU/kg]), co przekłada się na konieczność częstszych podań lub stosowania większych dawek (APD *Idelvion 2021*).

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

Jako komparator dla preparatu Idelvion wybrano obecnie refundowany, długodziałający rFIX uwzględniony w obowiązującym programie lekowym – preparat Alprolix (rFIX-Fc) (*APD Idelvion 2021*). Preparat Idelvion jest obecnie również refundowany w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (*MZ 21/06/2021*, załącznik B.15). 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. Ponadto w momencie osiągnięcia dorosłości pacjenci tracą dostęp do skutecznej i bezpiecznej profilaktyki krwawień lekiem o długim czasie działania. Uwzględnienie tego preparatu w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne nie tylko umożliwi większej liczbie pacjentów, bez względu na wiek, dostęp do nowoczesnej formy profilaktyki krwawień w przebiegu tego nieuleczalnego schorzenia, ale również zwiększy dostępność takiego leczenia dla populacji pediatrycznej, obecnie objętej programem.

W celu identyfikacji badań klinicznych, które pozwoliłyby na ocenę farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu Idelvion we wnioskowanej populacji, a także porównania z preparatem Alprolix, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w dużych bazach danych medycznych (Embase, Pubmed oraz Cochrane), wykorzystując strategię wyszukiwania pozwalającą na identyfikację prób klinicznych bez względu na metodykę, w zakładanej populacji, oceniających Idelvion (preparat rFIX-FP) oraz Alprolix (preparat rFIX-Fc).

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne (prospektywną próbę bez randomizacji oraz grupy kontrolnej) oceniające Idelvion w populacji wyłącznie dzieci (< 12 lat) – badanie *PROLONG-9FP*, opisane w publikacji *Kenet 2016*, oraz jego fazę wydłużoną *PROLONG-9FPc*. Pozostałe uwzględnione badania prezentowały wyniki w populacji mieszanej, czyli zarówno wśród dzieci w wieku 12 lat lub więcej, jak i osób dorosłych (*PROLONG-9FP0*, *PROLONG-9FPa*, *PROLONG-9FPb* oraz *PROLONG-9FPc*) oraz próby rzeczywistej praktyki klinicznej, które prezentowały wyniki w populacji mieszanej bez ograniczeń wiekowych (*Hermans 2020*, *Mancuso 2020a* i *Oldenburg 2020*). Zaznaczyć przy tym należy, że nie zidentyfikowano badań RCT oceniających ten lek (badania z randomizacją są bardzo rzadko prowadzone wśród chorych na hemofilię, z uwagi na charakter tego schorzenia), ani żadnych badań mających na celu porównanie preparatu Idelvion z preparatem Alprolix – co prawda zidentyfikowano dwa retrospektywne badania (*Rampotas 2020*, *Malec 2020*), w ramach których zestawiono wyniki dla obu tych

preparatów, ale celem tych opracowań nie było bezpośrednio porównanie tych leków, a wyniki oceny były ograniczone. Dlatego postanowiono wyszukać również badania oceniające produkt Alprolix (rFIX-Fc) stosowany w ramach profilaktyki, i zestawić ich wyniki z wynikami oceny rFIX-FP. Odnaleziono łącznie 14 takich badań – zarówno dużych jednoramiennych prób prospektywnych, jak i mniejszych retrospektywnych badań odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną. Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych badań oraz na fakt, że w odnalezionych próbach często osobno opisywano pacjentów w wieku < 12 lat oraz osobno dzieci w wieku przynajmniej 12 lat i osoby dorosłe, w celu zachowania przejrzystości opisu, w niniejszym raporcie zachowano taki podział, prezentując wyniki dla dzieci < 12 lat oraz wyniki dla badań oceniających pozostałe grupy wiekowe (populacja mieszana) w osobnych rozdziałach.

Wyniki badania *PROLONG-9FP* potwierdziły korzystny profil farmakokinetyczny preparatu Idelvion, który u dzieci charakteryzował się wysokim odzyskiem aktywności FIX po podaniu, długim czasem półtrwania w organizmie, wolnym klirensiem oraz niską objętością dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej. Porównanie z profilem farmakokinetycznym odnotowanym podczas wcześniejszej terapii FIX (pdFIX lub rFIX) wskazywało na kilku, kilkunastokrotną przewagę Idelvionu nad uprzednio stosowanymi FIX w zakresie tych parametrów, pomimo, że w porównywanej grupie niemal 22% chorych otrzymywało pdFIX, którego korzystny profil farmakokinetyczny mógł zawyżać wyniki dotyczące wcześniejszego leczenia. W praktyce oznaczało to, że rekomendowany obecnie najniższy poziom aktywności FIX – 1 IU/dl – niezbędny do utrzymania prawidłowej krzepliwości krwi, był uzyskiwany przy mniejszej częstotliwości podania (co siedem dni) i niższej dawce (średnio 47,2 IU/kg) niż wcześniejszych preparatów FIX w średniej tygodniowej dawce 107,1 IU/kg. Podobne wyniki odnotowano również w badaniach dotyczących populacji mieszanej – przy mniejszych dawkach niż zastosowane tylko u dzieci stwierdzono wysoki odzysk aktywności FIX po podaniu analizowanego leku, długi czas półtrwania w organizmie, a także wolny klirens. Wartości te wskazywały na większą korzyść ze stosowania rFIX-FP w porównaniu do wcześniejszych FIX, a w badaniu *PROLONG-9FP0* różnice te były istotne statystycznie i obejmowały m.in. zwiększenie wskaźnika odzysku IR o 44%, ponad 5-krotne wydłużenie czasu półtrwania, zmniejszenie o około 86% klirensu oraz ponad 5-krotne wydłużenie czasu pozostawania leku w organizmie. Co więcej, w próbie *PROLONG-9FPa* podano, że próg 5% aktywności FIX, uznawany za jej spadek, był osiąganym znacznie wcześniej w przypadku rFIX lub pdFIX, pomimo zastosowania dwukrotnie wyższej dawki tych preparatów, niż preparatu rFIX-FP.

Cotygodniowa profilaktyka preparatem Idelvion skutecznie zapobiegała krwawieniom u dzieci, niemal całkowicie zapobiegając krwawieniom spontanicznym (mediana liczby krwawień 0,00) oraz znacznie

ograniczając krwawienia ogółem (mediana 3,12). Większość krwawień zaobserwowanych w czasie profilaktyki (69%) miała charakter pourazowy, co jest charakterystyczną cechą dla populacji młodszych pacjentów, którzy są na ogół bardziej ruchliwi i aktywni sportowo, niż populacja dorosłych. Dodatkowo w badaniu *PROLONG-9FP* pokazano, że liczba obserwowanych krwawień uległa zmniejszeniu w stosunku do liczby krwawień obserwowanych w okresie 12 miesięcy przed badaniem, gdy chorzy otrzymywali inne preparaty FIX, co może sugerować korzystny efekt Idelvionu. Jest to jednak tylko obserwacja i dalsze badania, porównujące bezpośrednio rFIX-FP oraz rFIX (w tym z rFIXFc). Także w populacji mieszanej, gdzie liczba krwawień spontanicznych i pourazowych była bardziej zbliżona, odnotowano, że w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia preparatem Idelvion zarówno średnie, jak i mediany dla ABR i AsBR uległy znaczącej redukcji lub wskazywały na całkowite zapobieganie krwawieniom w trakcie stosowania rFIX-FP. W jednej z analizowanych grup podczas profilaktyki rFIX-FP odnotowano 100% zmniejszenie AsBR oraz 90% zmniejszenie ABR w porównaniu do wcześniej stosowanych FIX.

Dodać trzeba, że w fazie wydłużonej próby *PROLONG-9FP* u dzieci możliwe było wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami (od 7 do 10 i 14 dni). Obserwacje wskazują, że w każdym z tych schematów rFIX-FP w dalszym ciągu skutecznie chroni pacjentów przed epizodami krwawień, co sugeruje, że możliwa jest u dzieci korzyść kliniczna ze stosowania tego leku, przy jednoczesnym ograniczeniu liczby pojedynczych wkłuc i zmniejszeniu zużycia. Podobnie w populacji mieszanej w badaniu *PROLONG-9FPb* oceniono możliwość dalszego wydłużania odstępu między podaniem kolejnej dawki leku, do 10-14 dni i wykazano, że takie zmniejszenie częstości podawania w dalszym ciągu skutecznie chroni pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat przed epizodami krwawień – tak w fazie podstawowej tej próby, jak i w fazie wydłużonej. W niektórych przypadkach, już w fazie wydłużonej, u pacjentów dobrze kontrolowanych podczas schematu podawania Idelvionu co 14 dni, możliwe było jego wydłużenie nawet do 21 dni i nie skutkowało ono utratą skuteczności, jak i dodatkowymi zdarzeniami niepożądanymi.

Epizody krwawienia pojawiające się w ramach rutynowej profilaktyki były również leczone preparatem rFIX-FP, który okazał się bardzo skuteczny w zatrzymywaniu krwawień. Ogółem, ponad 97% i 96% (faza podstawowa i wydłużona) wszystkich krwawień udało się zatrzymać po podaniu maksymalnie 2 dawek leku, przy czym jak podano w fazie podstawowej próby w znacznym odsetku przypadków (87%) wystarczyło jedno podanie, a subiektywna ocena odpowiedzi na leczenie wskazywała na bardzo dobrą odpowiedź w większości (75%) przypadków. Zbliżone wyniki dotyczyły populacji mieszanej – w badaniu *PROLONG-9FPa* oraz w grupach badania *PROLONG-9FPb* większość epizodów do uzyskania hemostazy wymagała pojedynczego podania leku (95,3% oraz 91,9-92,1%). W pierwszej próbie odnotowano, że

wszystkie zaobserwowane krwawienia ustępowały po podaniu maksymalnie dwóch iniekcji, co oznaczało powodzenia prowadzonego leczenia. W większości analizowanych epizodów krwawień stwierdzono bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź hemostatyczną, podczas gdy odpowiedź umiarkowana dotyczyła zaledwie kilku przypadków we wspomnianych próbach.

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

Także u osób w wieku  $\geq 12$  lat preparat rFIX-FP był dobrze tolerowany. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. W żadnej z prób nie stwierdzono też reakcji nadwrażliwości, ani przypadku wytworzenia przeciwciał hamujących aktywność FIX, czy też zdarzeń zatorowo-zakrzepowych. Ciężkie AEs stwierdzano rzadko (3,2%) lub wcale, natomiast zdarzenia niepożądane, które prawdopodobnie uznano za związane z rFIX-FP stwierdzono tylko w jednej próbie u 3 (12,0%) chorych i ustąpiły one tego samego dnia, bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Wyniki badania *PROLONG-9FPb* w zakresie profilu bezpieczeństwa stosowania preparatu Idelvion w populacji mieszanej potwierdziła jego faza wydłużona, opisana w próbie *PROLONG-9FPc*. Zarówno w populacji dzieci, jak i młodzieży i osób dorosłych odnotowano też znaczne redukcje dla porównania dawki rFIX-FP z dawką wcześniej stosowanymi FIX.

Obserwacje poczynione w badaniach klinicznych zarówno dla dzieci, jak i osób w wieku  $\geq 12$  lat, wzmocniają dane z prób rzeczywistej praktyki klinicznej *Hermans 2020*, *Mancuso 2020a* i *Oldenburg 2020*.

Odnotowano w nich, że terapia rFIX-FP związana jest ze lepszą skutecznością hemostatyczną i zmniejszonym zużyciem leku (nawet o 71%) w porównaniu do wcześniejszej stosowanych FIX. Co więcej w próbie *Mancuso 2020a* wykazano, że w 2 z 3 biorących w niej udział ośrodków wszyscy pacjenci przestrzegali zaleconego schematu leczenia rFIX-FP. Tylko w amerykańskim ośrodku terapii hemofilii odsetek ten był niższy i wyniósł 57,1%, z tym, że przyczyną tego braku *adherence* były głównie kłopoty z ubezpieczeniem zdrowotnym.

Zidentyfikowano dwie próby retrospektywne (*Rampotas 2020*, *Malec 2020*), w których zamieszczono wyniki zarówno dla rFIX-F, jak i rFIXFc, jednak ich celem nie było bezpośrednie porównanie tych leków, a zestawienie ich razem jako preparatów o wydłużonym działaniu w porównaniu do standardowego leczenia – dlatego została opisana w niniejszym raporcie osobno. Ponadto, w badani *Malec 2020* (opublikowanym w postaci listu do redakcji), przedstawiono jedynie informacje odnośnie liczby pacjentów ze spontanicznym krwotokiem. Pierwsze z tych badań wskazywało na mniejszą roczną liczbę krwawień ogółem podczas profilaktyki preparatem Idelvion, z kolei drugie – na większy odsetek osób doświadczających krwawień spontanicznych, nie można więc bezpośrednio odnieść tych wyników, szczególnie że w próbie *Rampotas 2020* nie przedstawiono informacji o częstotliwości krwawień spontanicznych, oraz liczbie pacjentów, u których takie zdarzenia wystąpiły. Niemniej jednak, dane z badania *Rampotas 2020*, w którym wykorzystano niemal dwukrotnie mniejsze dawki RIX-FP i rFIXFc niż w ramach innych analizowanych badań klinicznych, wskazują na podobną efektywność nowych preparatów, przy możliwości zmniejszenia stosowanej dawki i częstotliwości podawania w porównaniu do standardowej terapii. Jak wykazano w badaniu *Rampotas 2020* oceniającym także przejście z czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania na preparaty o wydłużonym okresie (Idelvion lub Aprolix) częstotliwość 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).

Zestawienie danych dla obu ocenianych preparatów było utrudnione ze względu na sposób prezentacji poszczególnych wyników, różne okresy obserwacji zastosowane w analizowanych badaniach, nieco odmienne populacje oraz zakres ocenianych parametrów w każdym z badań. Ogółem można zaobserwować, że oba preparaty mają bardzo zbliżoną efektywność – ogółem, częstotliwość spontanicznych krwawień dla obu preparatów było zbliżona w analizowanych badaniach, choć częstotliwość ogólna krwawień była nieco wyższa w przypadku rFIX-FP w populacji < 12 lat, za to w populacji bez względu na wiek

obserwowano nieco mniejsze częstości krwawień spontanicznych oraz do stawów w przypadku tego preparatu. Oba preparaty charakteryzowała wysoka skuteczność w zapobieganiu krwawień – już 2 dawki obu preparatów wystarczały, by zatrzymać znaczną większość krwawień spontanicznych. W ramach analizy parametrów farmakokinetycznych obserwowano po stronie rFIX-FP wyższe wartości parametrów określających czas działania leku, potencjalnie więc preparat ten dłużej zachowuje aktywność niż preparat rFIX-Fc, co było odzwierciedlone w nieco mniejszym zużyciu preparatu rFIX-FP. Oba leki wydają się równie bezpieczne, z objawami typowymi dla preparatów tego typu.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również publikację prezentującą wyniki porównania pośredniego preparatów rFIX-FP oraz rFIX-Fc, w ramach analizy MAIC (porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji), przeprowadzonej na podstawie danych z badań *PROLONG-9FP* oraz *B-LONG*. W ramach tej analizy porównano średnioroczną częstość krwawień w dopasowanych grupach pacjentów otrzymujących rFIX-FP oraz rFIX-Fc – nie stwierdzono istotnych różnic w ABR pomiędzy tymi preparatami, zarówno w populacji pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie profilaktyczne, jak również wśród chorych otrzymujących wcześniej jedynie doraźne podanie leku. Tym samym wyniki analizy potwierdzają wnioskowanie wskazujące na podobną skuteczność obu rozpatrywanych preparatów.

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

## 17 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

---

- W ramach przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych nie zidentyfikowano badań klinicznych z randomizacją oceniających preparat Idelvion, w tym badań klinicznych z randomizacją, w ramach których porównano by ten preparat bezpośrednio z komparatorem założonym w niniejszej analizie – preparatem Alprolix; niemniej jednak zaznaczyć należy, że ze względu na specyfikę ocenianego schorzenia (przewlekła choroba rzadka, potencjalnie zagrażająca życiu), badania RCT, w szczególności ukierunkowane na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii w dłuższym okresie obserwacji, są rzadko prowadzone;
- odnaleziono tylko dwa badania (*Rampotas 2020*, *Malec 2020*), gdzie w ramach jednego badania oceniano zarówno Idelvion, jak i zakładany komparator – Alprolix, ale porównanie tych dwóch produktów nie było celem tych badań – w próbie *Rampotas 2020* oceniono oba te produkty łącznie (osobno zestawiono jedynie ABR oraz stężenie czynnika IX) jako produkty o przedłużonym działaniu, i zestawiono je ze wcześniej stosowanymi produktami o standardowym czasie działania; z kolei w badaniu *Malec 2020* przedstawiono jedynie odsetki pacjentów ze spontanicznym krwawieniem podczas terapii preparatami rFIX-FP oraz rFIX-Fc z czterech opisywanych ośrodków, w formie listu do redakcji;
- z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących preparaty Idelvion oraz Alprolix, a także z uwagi na brak badań, które potencjalnie mogłyby umożliwić porównanie pośrednie tych interwencji, postanowiono zestawić ze sobą wyniki badań oceniających Idelvion z wynikami badań oceniających Alprolix – porównanie to miało charakter jedynie jakościowy i nie prowadzono żadnego wnioskowania na temat wzajemnej efektywności obu preparatów; zestawienie wyników odnalezionych badań było jednak ograniczone, z uwagi na sposób prezentacji wyników w każdym z badań, zakres raportowanych punktów końcowych, różnice w okresach obserwacji, w charakterystykach populacji oraz różnic w schematach dawkowania leków; niemniej jednak, w zakresie pokrywających się danych można było przynajmniej częściowo porównać wyniki leczenia profilaktycznego obu preparatów.

## Ograniczenia odnalezionych badań

- w głównym badaniu oceniającym Idelvion u dzieci (*PROLONG-9FP*, faza podstawowa) rFIX-FP podawano tylko profilaktycznie co tydzień, natomiast w badaniu *Oldenburg 2020* w podgrupie dzieci podanie co 7 dni stosowano u większości pacjentów (67%), ale pozostali otrzymywali lek także co 3,5, 9-11, 12-13 i 14 dni, a z kolei w próbie *Hermans 2020* w podgrupie dzieci 90% pacjentów otrzymywało lek co 7 dni lub rzadziej, w tym 3 pacjentów co 14-15 dni; ponadto część (14,3%) opisywanych pacjentów w wieku < 12 lat z próby *Oldenburg 2020* otrzymywała rFIX-FP jako podanie doraźne, ale w badaniu przedstawiono osobne wyniki dla chorych leczonych w ramach profilaktyki; wskazać trzeba, że autorzy retrospektywnego badania *Oldenburg 2020* podkreślili, że wyniki w populacji dzieci w wieku < 12 lat trzeba traktować z ostrożnością z uwagi na małą liczebność tej podgrupy (12 pacjentów otrzymujących rFIX-FP w formie profilaktyki) – podobny wniosek można poczynić też odnośnie rezultatów do 11-osobowej podgrupy dzieci z badania *Hermans 2020*; celem poszerzonej oceny w raporcie przedstawiono również rezultaty dla podania co 10 i 14 dni u dzieci w wieku < 12 lat, które dopuszczono w fazie wydłużonej dla tych chorych w próbie *PROLONG-9FPc*, jak i podania co 10, 14 a nawet 21 dni, które dopuszczono w badaniu *PROLONG-9FPb* oraz w fazie wydłużonej dla populacji mieszanej z próby *PROLONG-9FPc*, przy czym trzeba wskazać, że w badaniu *Hermans 2020*, jak i próbie *Oldenburg 2020*, w populacji chorych  $\geq 12$  lat pacjenci mogli otrzymywać rFIX-FP w różnych odstępach, także innych niż co 7, 10, 14 i 21 dni;
- w badaniach dla Idelvionu uwzględniono populację pacjentów z hemofilią w różnym stopniu ciężkości, w większości z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią (aktywność czynnika krzepnięcia IX równa lub poniżej 2% poziomu normalnego; w retrospektywnej próbie *Oldenburg 2020* nie zdefiniowano kryteriów ciężkości choroby, więc uwzględniała ono też pacjentów z łagodną hemofilią B, ale odsetek pacjentów z ciężką hemofilią wynosił ponad 60% w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat i ponad 65% w populacji chorych w wieku  $\geq 12$  lat (dodatkowo autorzy podali, że wśród 42 pacjentów, którzy byli leczeni profilaktyką przed i w trakcie badania 76% chorych miało ciężką hemofilią B, 19% umiarkowaną, a 5% łagodną); z kolei, choć w badaniu *Mancuso 2020a* nie sprecyzowano u jakiego odsetka pacjentów występowała ciężka postać hemofilii B, to uznano, że z racji przeprowadzonego w publikacji odniesienia do badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*, populacja ta była zbliżona pod tym względem do populacji tych badań;



- badania dla Idelvionu przeprowadzono przeważnie wśród chorych uprzednio leczonych (w większości rFIX); natomiast w retrospektywnej próbie *Oldenburg 2020* uwzględniano zarówno pacjentów leczonych wcześniej, jak i nieleczonych, a odsetek tych ostatnich wynosił około 29% w podgrupie dzieci w wieku < 12 lat i 3% w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat; danych na temat wcześniejszego leczenia nie podano z kolei wcale w badaniu *Mancuso 2020a*;
- w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej *Hermans 2020* i *Oldenburg 2020* zastosowano retrospektywną metodę zbierania danych, co stwarza pewne problemy w zakresie uogólniania wyników – autorzy obu prób zaznaczyli, że okres oceny był krótki, dane pozyskano od włączonych pacjentów, którymi byli tylko chorzy przechodzący na terapię rFIX-FP z wcześniejszego leczenia zastępczego, nie muszą być reprezentatywne dla całej populacji, a próby liczebnie małe; dodatkowo badacze z pierwszej próby wskazali, że istniała także możliwość błędu selekcji chorych;
- ogółem badania oceniające preparat Alprolix, które włączono do jakościowego zestawienia ich wyników z wynikami prób oceniających Idelvion charakteryzowały się dużą zmiennością i szczegółowe porównanie metodyki, populacji oraz interwencji tych badań przedstawiono w rozdziałach poświęconych wynikom takiego zestawienia; ogólnie badania raportowały punkty końcowe w różnym zakresie (np. część prób oceniała jedynie farmakokinetykę, część nie oceniała bezpieczeństwa leczenia, w części podano informacje jedynie o ogólnej liczbie krwawień bez przedstawienia szczegółów), w różnej populacji (np. uwzględniano chorych z różną ciężkością hemofilii, chorych wcześniej nie leczonych lub leczonych uprzednio, chorych z różnymi typami hemofilii, gdzie wyniki dla hemofilii typu B były dostępne jedynie dla podgrup), w różnym okresie obserwacji (od kilku tygodni do nawet 5 lat w przypadku badań, które oceniały terapię w ramach długoterminowej analizy), oraz w różnych schematach dawkowania (dopuszczano różne dawkowania, z różną częstością podania); analizowane badania różniły się również metodyką, obejmując zarówno prospektywne próby eksperymentalne, jak również badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- ograniczeniem analizy MAIC przedstawionej w publikacji *Astermark 2021* był fakt, że dopasowanie mogło zostać wykonane jedynie dla kilku charakterystyk wyjściowych, co stwarza możliwość wystąpienia różnic w innych, niekontrolowanych charakterystykach; dodatkowo ograniczenie stanowił fakt, że po dopasowaniu populacji liczebność analizowanej grupy była stosunkowo niska (efektywna liczebność dopasowanej populacji wyniosła 26 [63%] w podgrupie chorych z wcześniejszą profilaktyką oraz 10 [26%] w podgrupie otrzymującej wcześniej jedynie

---

leczenie doraźne), co mogło przekładać się na możliwość odnotowania istotnego efektu pomiędzy analizowanymi preparatami.

## 18 Wnioski końcowe

Idelvion (albutrepenonakog alfa) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX o wydłużonym okresie półtrwania połączonego z rekombinowaną albuminą, którego skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo zostało udowodnione w szeregu badań klinicznych, co skutkowało umieszczeniem leku w obecnie obowiązującym programie leczenia hemofilii typu B, ale jedynie w populacji pediatrycznej, przy czym dostęp do leczenia preparatami rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego jest utrudniony. Przejście z czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania na preparaty o wydłużonym okresie zmniejsza częstość dawkowania (możliwość podawania nawet co 21 dni), przy zachowanej kontroli krwawień. Co więcej zaobserwowano także zmniejszenie konieczności stosowania leczenia doraźnego z powodu krwawień spontanicznych, co świadczy o lepszej kontroli choroby. Idelvion charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem co inny długodziałający preparat, Alprolix, przy czym wyniki badań wskazują na nieco dłuższy czas działania preparatu Idelvion, co może przekładać się na mniejsze zużycie tego leku. Uwzględnienie preparatu w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów wymagających wdrożenia leczenia rFIX o przedłużonym działaniu 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.

## 19 Załączniki

### 19.1 rFIX-Fc (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji dzieci

#### 19.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania kliniczne, oceniające rekombinowany IX czynnik krzepnięcia krwi – preparat Alprolix (eftrenonakog alfa) w populacji dzieci ≤ 18 lat: badania *Kids B-LONG* (publikacja *Fischer 2017*), *B-YOND* (*Pasi 2017*) oraz *PUPS B-LONG*. Szczegóły metodyki tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88 Charakterystyka metodyki badań oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Kids B-LONG</i> ( <i>Fischer 2017</i> )	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy	IID	7/8	Mediana: 49,4 (IQR: 47,6; 50,0) tygodni <sup>^</sup>	30	Chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku	16 (międzynarodowe)	Biogen, Sobi
<i>B-YOND</i> ( <i>Pasi 2017, Pasi 2020</i> )	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy	IID	7/8	Do 5 lat według publikacji <i>Pasi 2020</i> : mediana okresu leczenia (zakres): 4,0 (0,3-5,4) lat	27 (dzieci < 12 lat)	Chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku	wieloośrodkowe (międzynarodowe)	Biogen, Sobi
<i>PUPS B-LONG</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy	IID	7/8	Mediana okresu leczenia: 83,0 (zakres: 6,7-226,7) tygodni, w tym 77,5 (zakres: 10,1-134,0) dla leczenia profilaktycznego	33 (22 na leczeniu profilaktycznym, 67%)	Chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku	24 (11 krajów)	Sanofi oraz Sobi

<sup>^</sup> mediana czasu pozostawania w badaniu ogółem w tygodniach; w podgrupie chorych < 6 lat mediana ta wyniosła 48,0 (IQR: 37,0; 50,0) tygodni, natomiast w podgrupie chorych 6-11 lat 50,0 (IQR: 48,3; 50,5) tygodni; pacjentów włączono w okresie od 11 maja 2012 roku do 24 listopada 2014 roku.

Próba *Kids B-LONG* była prospektywnym, jednoramiennym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym w 16 ośrodkach na całym świecie. W badaniu oceniono skuteczność, bezpieczeństwo oraz parametry farmakokinetyczne terapii preparatem Alprolix w populacji dzieci < 12 lat, cierpiących na hemofilię typu B. Badanie uwzględniało 30 leczonych wcześniej pacjentów i miało na celu głównie ocenę powstawania inhibitorów (neutralizujących przeciwciał), ograniczających efektywność prowadzonego leczenia. W badaniu obserwowano uczestników przez czas o medianie około 49 tygodni. Uczestnicy tego badania, wraz z uczestnikami bliźniaczego badania oceniającego młodzież i dorosłe osoby (próba *B-LONG*) miała

możliwość, po zakończeniu próby, uczestniczyć w fazie wydłużonej – badaniu *B-YOND*. Badanie to oceniało populację chorych uwzględnionych w obu tych badaniach, a wyniki jego wstępnej analizy (analiza *interim* z odcięciem danych 17 października 2016 roku) zostały przedstawione w publikacji *Pasi 2017*, natomiast wyniki po około 5 latach obserwacji przedstawiono w publikacji *Pasi 2020* (w niniejszej analizie uwzględniono najnowsze wyniki tego badania). W momencie przeprowadzenia analizy *interim* badanie *Kids B-LONG* jeszcze nie zostało zakończone, ale 23 chorych z tego badania ukończyło już zaplanowane leczenie i wszyscy zostali włączeni do próby *B-YOND* – ostatecznie, w próbie *B-YOND* uwzględniono 27 pacjentów z badania *Kids B-LONG*. Oba badania (*Kids B-LONG* oraz *B-YOND*) były sponsorowane przez firmy Biogen oraz Sobi i oba uzyskały 7/8 punktów w skali oceny jakości NICE, co świadczy o dobrej jakości tych badań.

Badanie *PUPS B-LONG* również było prospektywną próbą kliniczną bez randomizacji, bardzo dobrej jakości (7/8 punktów w skali NICE), w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo preparatu rFIX-Fc w populacji dzieci wcześniej nieleczonych. W badaniu tym mediana okresu leczenia wyniosła 83,0 (zakres: 6,7-226,7) tygodni ogółem, a w przypadku leczenia profilaktycznego – 77,5 (zakres: 10,1-134,0) tygodni. W badaniu łącznie oceniono 33 pacjentów, w tym 22 (67%) otrzymało leczenie w ramach profilaktyki. Badanie było wielośrodkową, międzynarodową próbą kliniczną (24 ośrodki w 11 krajach), sponsorowaną przez Sanofi oraz Sobi.

W analizowanych badaniach wyniki przedstawiono w sposób opisowy (podsumowanie w postaci median lub średnich, wraz z miarami rozrzutu). W związku z brakiem statystycznego porównania (brak grup kontrolnych), autorzy badań nie oceniali wielkości próby wymaganej do uwzględnienia w badaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie przepływu pacjentów w każdym z uwzględnionych badań.

Tabela 89. Przepływ chorych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Badanie	<i>Kids B-LONG</i>	<i>B-YOND</i>	<i>PUPS B-LONG</i>
Włączeni do badania, N	30	27	33

Badanie	Kids B-LONG	B-YOND	PUPS B-LONG
Przyjęli $\geq 1$ dawkę rFIX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 30 (100%)</li> <li>▪ &lt; 6 lat: 15 (50%)</li> <li>▪ 6-11 lat: 15 (50%)</li> </ul>	27 (100%)	33 (100%)
Włączeni do oceny farmakokinetycznej, n	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dostępne^ dane PK dla FIX otrzymywanego przed badaniem:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 6 lat: 13/15 (86,7%)</li> <li>• 6-11 lat: 13/15 (86,7%)</li> </ul> </li> <li>▪ Dostępne^ dane PK dla rFIX-Fc:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 6 lat: 11/15 (73,3%)</li> <li>• 6-11 lat: 13/15 (86,7%)</li> </ul> </li> <li>▪ Dostępne^ dane dla obu powyższych:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 6 lat: 11/15 (73,3%)</li> <li>• 6-11 lat: 11/15 (73,3%)</li> </ul> </li> </ul>	-	33 (100%)
Włączeni do oceny skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 30 (100%)</li> <li>▪ &lt; 6 lat: 15 (50%)</li> <li>▪ 6-11 lat: 15 (50%)</li> </ul>	27 (100%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Profilaktyka: 28 (84,8%)</li> <li>▪ Podanie doraźne: 5 (15,2%)</li> </ul>
Włączeni do oceny bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 30 (100%)</li> <li>▪ &lt; 6 lat: 15 (50%)</li> <li>▪ 6-11 lat: 15 (50%)</li> </ul>	27 (100%)	33 (100%)
Ukończyli badanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 27 (90%)</li> <li>▪ &lt; 6 lat: 13 (43,3%)</li> <li>▪ 6-11 lat: 14 (46,7%)</li> </ul>	23 (85,2%)	27 (81,8%)
Liczba chorych kończących badanie przedwcześnie, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 3 (10,0%)</li> <li>▪ &lt; 6 lat: 2 (6,7%):               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrata z obserwacji: 1</li> <li>• Decyzja lekarza**: 1</li> </ul> </li> <li>▪ 6-11 lat: 1 (3,3%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrata z obserwacji: 1</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem 4 (14,8%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• decyzja lekarza: 2 (7,4%)</li> <li>• wycofanie zgody: 1 (3,7%)</li> <li>• inne przyczyny: 1 (3,7%)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 6 (18,2%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niespełnienie kryteriów włączenia: 2 (6,1%)</li> <li>• Wycofanie zgody: 2 (6,1%)</li> <li>• Decyzja lekarza: 1 (3,0%)</li> <li>• AEs: 1 (3,0%)</li> </ul> </li> </ul>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dostępność próbki zebranej po 168 godzinach dla rFIX-Fc, próbki po 48 godzinach dla FIX stosowanego przed badaniem, oraz wystarczająca do przeprowadzenia oceny farmakokinetycznej pozostała liczba próbek;

\*\* pacjent nie miał już stężenia FIX  $\leq 2\%$  i nie wymagał dalszego stosowania profilaktyki.

W badaniu *Kids B-LONG* uwzględniono 30 pacjentów – każdy z nich otrzymał przynajmniej 1 dawkę przewidzianego w badaniu leczenia i zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wśród tych chorych, 15 było w wieku < 6 lat, natomiast pozostałych 15 stanowiło grupę wiekową 6-11 lat –

autorzy badania większość wyników przedstawili w podziale na te podgrupy. Dane odnośnie parametrów farmakokinetycznych terapii prowadzonej u chorych przed włączeniem do badania były dostępne dla 13 (86,7%) chorych w każdej z tych podgrup, natomiast dane dla oceny farmakokinetycznej podczas terapii rFIX-Fc były dostępne dla 11 (73,3%) pacjentów z grupy < 6 lat, oraz dla 13 (86,7%) z drugiej grupy. Badanie *Kids B-LONG* ukończyło ostatecznie 27 (90%) uczestniczących chorych, natomiast 3 (10%) pacjentów zakończyło badanie przedwcześnie: 2 (6,7%) z powodu utraty z obserwacji (po jednym w każdej z grup wiekowych) oraz 1 w wyniku decyzji lekarza (pacjent w grupie dzieci < 6 lat). Do badania *B-YOND* włączono łącznie 27 pacjentów uczestniczących w próbie *Kids B-LONG* – wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa. Badanie ukończyło 23 (85,2%) chorych, natomiast 4 (14,8%) osoby zakończyły badanie przedwcześnie: w przypadku 2 (7,4%) zakończenie badania nastąpiło w wyniku decyzji lekarza, 1 (3,7%) pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu, natomiast kolejny zakończył badanie z innych przyczyn.

W badaniu *PUPS B-LONG* uwzględniono łącznie 33 chorych: 22 (66,7%) rozpoczęło leczenie doraźne, natomiast 11 (33,3%) profilaktykę. W trakcie badania, 17 (77%) chorych początkowo otrzymujących jedynie podanie doraźne przeszło na schemat profilaktyczny, w związku z czym ostatecznie populacja, w której oceniono profilaktykę liczyła 28 (84,8%) chorych – oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki) prowadzono wśród tych pacjentów. Wśród wszystkich 33 chorych, 27 (81,8%) ukończyło badanie, natomiast 6 (18,2%) zakończyło leczenie przedwcześnie: 2 (6,1%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 2 (6,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (3,0%) w wyniku decyzji lekarza, oraz 1 (3,0%) ze względu na zdarzenia niepożądane.

## 19.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 19.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia oraz wykluczenia, zastosowane w badaniach oceniających Alprolix stosowany u pacjentów z hemofilią typu B podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 90. Kryteria selekcji w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Kids B-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq</math> 2%; udokumentowane w kartotece medycznej pacjenta na podstawie badań laboratoryjnych)</li> <li>▪ &lt; 12 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> <li>▪ Wstrząs anafilaktyczny związany z jakimkolwiek FIX lub dożylnym podaniem immunoglobuliny</li> </ul>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Płeć męska</li> <li>▪ <math>\geq 50</math> dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia (rekombinowane lub osoczopochodne, w tym koncentrat czynników zespołu protrombiny; nie uwzględniano przy tym produktów krwiopochodnych m.in. osocza świeżo mrożonego)</li> <li>▪ Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX obecnie lub w wywiadzie (obejmowało to, co najmniej dwa ujemne wyniki laboratoryjne i/lub prawidłowe wartości testów odzysku [recovery test] w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji na produkty FIX i brak objawów klinicznych wskazujących na obniżoną odpowiedź na podanie FIX; stwierdzenie inhibitorów w rodzinie nie wyklucza pacjentów z badania)</li> <li>▪ Brak mierzalnej aktywności inhibitorów FIX w trakcie skryningu</li> <li>▪ Waga <math>\geq 13</math> kg</li> <li>▪ Przy rozpoznanym HIV wymagane były następujące wartości parametrów laboratoryjnych: liczba płytek krwi <math>\geq 100000/l</math>, liczba CD4 <math>\geq 200/\mu l</math> oraz miano wirusa <math>&lt; 400</math> kopii/ml</li> <li>▪ Gotowość opiekuna prawnego do ukończenia szkolenia z zakresu korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta oraz do jego wykorzystywania w czasie próby</li> <li>▪ Zdolność opiekuna prawnego do zrozumienia celu i ryzyka badania i wyrażenie świadomej zgody na udział w nim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywna choroba nerek lub wątroby (według oceny badacza i kartoteki medycznej)</li> <li>▪ Poważna i klinicznie istotna choroba współwystępująca, która mogłaby uniemożliwić choremu udział w badaniu</li> <li>▪ Obecne leczenie ogólnoustrojowe za pomocą chemioterapii i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem stosowania steroidów w leczeniu astmy lub terapii ostrych epizodów alergicznych bądź rutynowych szczepień</li> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym z wykorzystaniem leków w ciągu ostatnich 30 dni</li> <li>▪ Przeprowadzona operacja w ciągu 30 dni przed skryningiem (dopuszczono możliwość jego przeprowadzenia po minięciu tego okresu)</li> </ul>
B-YOND	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ukończenie badania <i>Kids B-LONG</i> lub <i>B-LONG</i> oraz wyrażenie zgody na udział w badaniu (w przypadku osób niepełnoletnich, zgody udzielał prawny opiekun)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wysoka aktywność inhibitorów (miano <math>\geq 5,00</math> BU/ml, potwierdzone w dwóch kolejnych niezależnych pomiarach w odstępie 2-4 tygodni)</li> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym</li> <li>▪ Brak możliwości współpracy w zakresie czynności niezbędnych do prowadzenia badania</li> <li>▪ Inne przyczyny, które według badaczy mogły uniemożliwić udział pacjenta w badaniu</li> </ul>
PUPS B-LONG	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby płci męskiej <math>&lt; 18</math> lat</li> <li>▪ Hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl (<math>\leq 2\%</math>)</li> <li>▪ Pacjenci wcześniej nieleczeni (PUP) zdefiniowani jako pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na preparaty FIX z wyjątkiem maksymalnie 3 infuzji rFIX-Fc przed potwierdzeniem włączenia do badania, <math>&lt; 28</math> dni przed skryningiem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Otrzymanie preparatu krwiopochodnego lub stosowanie innego niż rFIX-Fc preparatu FIX (w tym osoczopochodnego)</li> <li>▪ Obecność inhibitora w wywiadzie</li> <li>▪ Wcześniejsze reakcje nadwrażliwości po podaniu rFIX-Fc</li> <li>▪ Inne zaburzenia krzepnięcia krwi współtowarzyszące hemofilii typu B</li> <li>▪ Jakkolwiek współtowarzysząca istotna klinicznie choroba</li> </ul>



W badaniu *Kids B-LONG* uwzględniono chłopców w wieku < 12 lat, ze zdiagnozowaną (obecność mutacji które mogą wskazywać na ciężki przebieg choroby) hemofilią typu B (aktywność FIX < 2%) oraz o masie ciała  $\geq$  13 kg. Wymagano wcześniejszej ekspozycji na produkty FIX ( $\geq$  50 dni ekspozycji na produkty rekombinowane lub osoczo pochodne – uwzględniono przy tym także koncentrat czynników zespołu protrombiny, natomiast wykluczono produkty krwiopochodne), oraz braku inhibitorów FIX, mogących ograniczać skuteczność prowadzonego leczenia (zarówno podczas skryningu, jak i w wywiadzie). Przy rozpoznaniu HIV konieczne były określone wartości parametrów laboratoryjnych. Czynniki wykluczającymi z udziału w próbie były zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B, aktywna choroba nerek lub wątroby oraz poważa i klinicznie istotna choroba współwystępująca. Pacjentów nie włączano także, jeśli stwierdzono u nich wstrząs anafilaktyczny związany z jakimkolwiek FIX lub dożylnym podaniem immunoglobuliny bądź obecne leczenie ogólnoustrojowe za pomocą chemioterapii i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem stosowania steroidów w leczeniu astmy lub terapii ostrych epizodów alergicznych bądź rutynowych szczepień. Chorzy nie mogli także w ciągu 30 dni przed skryningiem uczestniczyć w innym badaniu klinicznym z wykorzystaniem leków, jak i być poddani operacji. Podobne kryteria stosowano w badaniu *PUPS B-LONG* – włączono w nim chorych pacjentów płci męskiej, z hemofilią typu B, w wieku < 18 lat (w praktyce jednak uwzględniono bardzo młodych pacjentów, których wiek mieścił się w zakresie 0,96-24,00 miesięcy). Największą różnicą względem badania *Kids B-LONG* był wymóg otrzymywania wcześniejszego leczenia, wprowadzony w badaniu *PUPS B-LONG*.

W badaniu *B-YOND* uwzględniono chorych, którzy ukończyli badanie *Kids B-LONG* (w próbie obecni byli również pacjenci kończący próbę *B-LONG*, jednak grupa ta obejmowała dorosłych pacjentów, nie była więc uwzględniana w niniejszym opisie) i wyrazili zgodę na udział w dalszym leczeniu (lub zgoda została udzielona przez legalnego opiekuna, w przypadku braku pełnoletniości). Z badania wykluczano osoby z wysoką aktywnością inhibitorów ( $\geq$  5,00 BU/ml), potwierdzoną przez badanie wykonane centralnie (potwierdzenie w 2 kolejnych, niezależnych pomiarach wykonanych w odstępie 2-4 tygodni). Z badania wykluczono również osoby jednocześnie uczestniczące w innym badaniu klinicznym, pacjentów niemogących wykonywać czynności niezbędnych do prawidłowego uczestnictwa w badaniu, oraz pacjentów, którzy w ocenie badaczy (lub sponsora) nie mogli zostać włączeni z innych przyczyn.

### 19.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie charakterystyki wyjściowe pacjentów raportowane w badaniu *Kids B-LONG* oraz *PUPS B-LONG*, które udało się zestawić razem – z uwagi na sposób prezentacji

charakterystyk wyjściowych w badaniu *B-YOND*, nie ujęto ich w tym zestawieniu. Szczegółowe charakterystyki przedstawione w każdym z opisywanych badań podsumowano osobno w tabelach w rozdziale poniżej.

Tabela 91. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci (badania *Kids B-LONG* oraz *PUPS B-LONG*).

Charakterystyka	<i>Kids B-LONG</i> N = 30	<i>PUPS B-LONG</i> N = 33
Wiek	Mediana (IQR): 5,0 (2,0; 8,0) [lata]	Mediana (zakres): 7,2 (0,96-24) [miesiące]
<b>Rasa, n (%)</b>		
Biała	22 (73%)	22 (66,7%)
Czarna	2 (7%)	1 (3,0%)
Azjatycka	5 (17%)	1 (3,0%)
Inna	1 (3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie raportowana: 5 (15,2%)</li> <li>▪ Inna: 4 (12,1%)</li> </ul>
<b>Region geograficzny, n (%)</b>		
Europa	11 (37%)	20 (60,6%)
Ameryka Północna	14 (47%)	11 (33,3%)
Inny	5 (17%)	2 (6,1%)
<b>Rodzaj mutacji FIX, n (%)</b>		
Mutacje zmiany sensu (ang. <i>missense</i> )	13 (43%)	14 (42,4%)
Mutacje braku sensu (ang. <i>nonsense</i> )	11 (37%)	11 (33,3%)
Mutacje zmiany ramki odczytu lub braku sensu (ang. <i>frameshift or nonsense</i> )	1 (3%)	1 (3,0%)
Mutacje w miejscach składania genu (ang. <i>splicing mutation</i> )	1 (3%)	1 (3,0%)
Inne/nieznan status	4 (13%)	6 (18,2%)

Opisywane badania różniły się wiekiem ocenianych pacjentów – w próbie *Kids B-LONG* uwzględniono chorych < 12 lat, i mediana wieku wyniosła 5,0 (IQR: 2,0; 8,0) lat. Z kolei, w badaniu *PUPS B-LONG* uwzględniono znacznie młodszych pacjentów (prawdopodobnie z uwagi na wymóg braku wcześniejszego leczenia) – mediana wieku wyniosła 7,2 miesiące, w zakresie od 0,96 do 24 miesiące. W obu próbach przeważali pacjenci rasy białej, pochodzący z Europy lub Ameryki Północnej. W obu przypadkach, najczęstszą przyczyną hemofilii były mutacje zmiany sensu w genach kodujących IX czynnik krzepnięcia krwi.

### 19.1.2.3 Szczegółowe charakterystyki pacjentów w uwzględnionych badaniach

#### 19.1.2.3.1 Kids B-LONG

Tabela 92. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci < 12 lat, badanie Kids B-LONG.

Charakterystyka	rFIX-Fc, N = 30
<b>Wiek [lata]</b>	
Mediana (IQR)	5,0 (2,0; 8,0)
<b>Rasa, n (%)</b>	
Biała	22 (73%)
Czarna	2 (7%)
Azjatycka	5 (17%)
Inna	1 (3%)
<b>Region geograficzny, n (%)</b>	
Europa	11 (37%)
Ameryka Północna	14 (47%)
Inny	5 (17%)
<b>Rodzaj mutacji FIX, n (%)</b>	
Mutacje zmiany sensu (ang. <i>missense</i> )	13 (43%)
Mutacje braku sensu (ang. <i>nonsense</i> )	11 (37%)
Mutacje zmiany ramki odczytu lub braku sensu (ang. <i>frameshift or nonsense</i> )	1 (3%)
Mutacje w miejscach składania genu (ang. <i>splicing mutation</i> )	1 (3%)
Inne/nieznany status	4 (13%)
<b>Wcześniejsza częstość krwawień</b>	
Całkowita liczba epizodów krwawienia w ciągu ostatnich 12 miesięcy, mediana (IQR)	2,5 (0,0; 5,0)
<b>Krwawienia do stawów, n (%)</b>	
Obecność $\geq 1$ docelowego stawu z krwawieniem	1 (3%)
<b>Rodzaj wcześniej stosowanych FIX<sup>^</sup>, n (%)</b>	
Osoczo pochodne <sup>^^</sup>	3 (10%)
Rekombinowane <sup>^^</sup>	28 (93%)
<b>Schematy wcześniejszego leczenia, n (%)</b>	
Raz w tygodniu	6 (20%)
Dwa razy w tygodniu	21 (70%)

Charakterystyka	rFIX-Fc, N = 30
Trzy razy w tygodniu	1 (3%)
Co 3 dni	1 (3%)
Co 4 dni	1 (3%)

<sup>^</sup> każdy pacjent mógł być uwzględniony w więcej niż 1 kategorii;

<sup>^^</sup> preparaty osoczopochodne: Aphanine, Heamosolvex; preparat rFIX: BeneFIX.

### 19.1.2.3.2 PUPS B-LONG

Tabela 93. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci < 12 lat, badanie PUPS B-LONG.

Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 33)
Wiek, mediana (zakres) [miesiące]	7,2 (0,96; 24)
<b>Kategoria wieku</b>	
< 1 roku, n/N (%)	26/33 (78,8%)
1 rok, n/N (%)	5/33 (15,2%)
2 lata, n/N (%)	2/33 (6,1%)
<b>Rasa</b>	
Biała, n/N (%)	22/33 (66,7%)
Czarna, n/N (%)	1/33 (3,0%)
Azjatycka, n/N (%)	1/33 (3,0%)
Nie raportowana, n/N (%)	5/33 (15,2%)
Inna, n/N (%)	4/33 (12,1%)
<b>Grupa etniczna</b>	
Hiszpańska lub latynoska, n/N (%)	2/33 (6,1%)
Inna niż hiszpańska lub latynoska, n/N (%)	26/33 (78,8%)
Nie raportowana, n/N (%)	5/33 (15,2%)
<b>Lokacja geograficzna</b>	
Europa, n/N (%)	20/33 (60,6%)
Ameryka północna, n/N (%)	11/33 (33,3%)
Inna, n/N (%)	2/33 (6,1%)
<b>Przypadki inhibitora w historii rodziny</b>	

Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 33)
Tak, n/N (%)	6/33 (18,2%)
Nie, n/N (%)	0/33 (0,0%)
Brak danych, n/N (%)	27/33 (81,8%)
Rodzaj mutacji FIX	
Mutacje zmiany sensu (ang. <i>missense</i> ), n/N (%)	14/33 (42,4%)
Mutacje braku sensu (ang. <i>nonsense</i> ), n/N (%)	11/33 (33,3%)
Mutacje promotora lub obszaru regulacyjnego, n/N (%)	2/33 (6,1%)
Duże zmiany strukturalne (> 50 par zasad), n/N (%)	1/33 (3,0%)
Mutacje zmiany ramki odczytu (ang. <i>frameshift</i> ), n/N (%)	1/33 (3,0%)
Mutacje w miejscach składania genu (ang. <i>splicing mutation</i> ), n/N (%)	1/33 (3,0%)
Nieznane, n/N (%)	3/33 (9,1%)
Szczepienie w ostatnim roku	
Tak, n/N (%)	27/33 (81,8%)
Nie, n/N (%)	6/33 (18,2%)

### 19.1.2.3.3 B-YOND

Tabela 94. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci < 12 lat, badanie B-YOND.

Charakterystyka	Dzieci < 6 lat, WP (n = 13)	Dzieci 6-11 lat, WP (n = 10)	Dzieci 6-11 lat, IP (n = 5)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	3 (3; 5)	9 (7; 10)	11 (9; 12)
Region geograficzny			
Australia, n/N (%)	1/13 (7,7%)	2/10 (20,0%)	0/5 (0,0%)
Azja, n/N (%)	0/13 (0,0%)	0/10 (0,0%)	0/5 (0,0%)
Brazylia, n/N (%)	0/13 (0,0%)	0/10 (0,0%)	0/5 (0,0%)
Europa, n/N (%)	4/13 (30,8%)	6/10 (60,0%)	2/5 (40,0%)
Ameryka północna, n/N (%)	8/13 (61,5%)	1/10 (10,0%)	3/5 (60,0%)
Południowa Afryka, n/N (%)	0/13 (0,0%)	1/10 (10,0%)	0/5 (0,0%)

Charakterystyka	Dzieci < 6 lat, WP (n = 13)	Dzieci 6-11 lat, WP (n = 10)	Dzieci 6-11 lat, IP (n = 5)
<b>Rasa</b>			
Biała, n/N (%)	10/13 (76,9%)	5/10 (50,0%)	5/5 (100,0%)
Czarna, n/N (%)	1/13 (7,7%)	1/10 (10,0%)	0/5 (0,0%)
Azjatycka, n/N (%)	2/13 (15,4%)	3/10 (30,0%)	0/5 (0,0%)
Inna, n/N (%)	0/13 (0,0%)	1/10 (10,0%)	0/5 (0,0%)

WP – profilaktyka cotygodniowa, IP – profilaktyka indywidualna.

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

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące procedur zastosowanych w badaniach *Kids B-LONG* oraz *B-YOND* i *PUPS B-LONG*.

Tabela 95. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci.

Procedura	<i>Kids B-LONG</i>	<i>B-YOND</i>	<i>PUPS B-LONG</i>
Związana z farmakokinetyką	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena po 72 godzinach wymywania (lub więcej) wcześniej stosowanego produktu FIX (ocena po 0, 0,5, 3, 10, 24 i 48 godzinach od podania 50 IU/kg), oraz ocena produktu rFIX-Fc po 0, 0,5, 3, 10, 24, 72, 120 oraz 168 godzinach od podania 50 IU/kg</li> </ul>	-	Nie podano szczegółów
Związana z leczeniem profilaktycznym	<ul style="list-style-type: none"> <li>Początkowo 1 infuzja na tydzień (dożylnie) preparatu rFIX-Fc (Alprolix) w dawce 50-60 IU/kg.</li> <li>Kolejne dawki dostosowywano indywidualnie do pacjenta (maksymalna dawka 100 IU/kg, maksymalna częstota 2 razy w tygodniu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Profilaktyka cotygodniowa:</b> 20-110 IU/kg rFIX-Fc co tydzień</li> <li><b>Profilaktyka indywidualna:</b> 100 IU/kg rFIX-Fc co 8-16 dni, z dawkowaniem ustalonym na podstawie profilu obserwowanego w badaniu macierzystym, oraz indywidualnego profilu PK</li> <li><b>Profilaktyka zmodyfikowana:</b> grupa otrzymywała całkowicie spersonalizowaną terapię (w przypadku osób w wieku &lt; 12 lat, dawkowanie mogło być dopasowane z maksymalną dawką 100 IU/kg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>początkowa rekomendowana dawka 50 IU/kg na co tydzień, z możliwością dopasowania dawkowania oraz odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeby</li> </ul>

W badaniu *Kids B-LONG* pacjenci otrzymywali w ramach leczenia profilaktycznego rFIX-Fc (Alprolix), w postaci dożylnego wlewu – początkowo w dawce 50-60 IU/kg, raz w tygodniu. Kolejne dawki mogły być modyfikowane w zależności od profilu pacjenta, przy czym maksymalna dawka jaką mógł otrzymać pacjent wynosiła 100 IU/kg, natomiast maksymalna częstość administracji leczenia została ustalona na 2 podania w tygodniu. Pacjenci kontynuowali leczenie w ramach próby *B-YOND* i w ramach tego badania wyróżniono trzy grupy leczenia profilaktycznego – grupę z profilaktyką cotygodniową, gdzie podawano rFIX-Fc w dawce 20-110 IU/kg co tydzień, grupę z profilaktyką indywidualną w której stosowano dawkę około 100 IU/kg rFIX-Fc co 8-16 dni (dawkowanie ustalone indywidualnie na podstawie profilu pacjenta), oraz grupę z profilaktyką zmodyfikowaną, gdzie badacze mieli możliwość jeszcze dokładniejszego ustalenia dawkowania indywidualnie dla danego pacjenta (ale dawka w przypadku pacjentów w wieku < 12 lat nie mogła przekroczyć 100 IU/kg). W badaniu *PUPS B-LONG* podano, że początkowa dawka leczenia wynosiła 50 IU/kg co tydzień i mogła być modyfikowana w razie konieczności zarówno w zakresie dawkowania, jak i częstości podania.

W badaniu *Kids B-LONG* nie przedstawiono informacji odnośnie procedur okołozabiegowych lub doraźnych, natomiast w próbie *B-YOND* zaznaczono, że leczenie doraźne prowadzono zgodnie z indywidualną oceną pacjenta. W badaniu tym osoby w wieku 12 lat lub starsze mogły przejść z leczenia profilaktycznego na leczenie doraźne (w momencie odcięcia danych, 11/93 [11,8%] otrzymywało takie leczenie).

## 19.1.4 Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej analizowanych badań

### 19.1.4.1 *Kids B-LONG*

Tabela 96. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci < 12 lat, badanie *Kids B-LONG*.

Oceniane ramię	Populacja	Wynik
<b>ABR</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 1,10 IQR: 0,00; 2,90
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 2,10 IQR: 0,00; 4,20
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 2,00 IQR: 0,00; 3,10

Oceniane ramię	Populacja	Wynik
<b>ABR, spontaniczne</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 2,10
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,20
<b>ABR, pourazowe</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 2,20
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 1,10 IQR: 0,00; 2,20
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 0,50 IQR: 0,00; 2,20
<b>ABR, krwotok do stawu ogółem</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 1,10 IQR: 0,00; 2,10
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
<b>ABR, krwotok do stawu spontaniczny</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,00
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
<b>ABR, krwotok do stawu pourazowy</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10



Oceniane ramię	Populacja	Wynik
<b>ABR, krwotok do mięśni ogółem</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
<b>ABR, krwotok do mięśni pourazowy</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
<b>ABR, krwotok skórny lub w błonie śluzowej ogółem</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 2,20
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
<b>ABR, krwotok skórny lub w błonie śluzowej pourazowy</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 59,40 IQR: 53,00; 64,80
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 57,80 IQR: 51,70; 65,00
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 58,60 IQR: 52,30; 64,80

Oceniane ramię	Populacja	Wynik
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki, ostatnie 3 miesiące</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 60,40 IQR: 55,60; 65,20
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 61,60 IQR: 54,00; 66,70
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 61,00 IQR: 54,10; 65,90
<b>Pacjenci z przynajmniej 1 epizodem krwawienia</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	n/N (%): 9/15 (%)
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	n/N (%): 11/15 (%)
rFIX-Fc	Ogółem	n/N (%): 20/30 (%)
<b>Dawka potrzebna do zatrzymania krwawienia</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 63,70 IQR: 50,70; 95,90
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 62,90 IQR: 47,20; 106,60
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 63,50 IQR: 48,90; 99,40
<b>Całkowita dawka potrzebna do zatrzymania krwawienia</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	mediana: 65,40 IQR: 50,70; 125,00
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	mediana: 89,80 IQR: 50,90; 140,90
rFIX-Fc	Ogółem	mediana: 68,20 IQR: 50,90; 126,20
<b>t 1/2</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	średnia: 66,50 95% CI: 55,90; 79,10
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	średnia: 70,30 95% CI: 61,00; 81,20
<b>CL</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	średnia: 4,40 95% CI: 3,90; 4,90

Oceniane ramię	Populacja	Wynik
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	średnia: 3,50 95% CI: 3,00; 4,10
<b>IR</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	średnia: 0,60 95% CI: 0,50; 0,70
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	średnia: 0,70 95% CI: 0,60; 0,80
<b>Vss</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	średnia: 365,10 95% CI: 316,20; 421,60
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	średnia: 289,00 95% CI: 236,70; 352,90
<b>AUC (dose normalised)</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	średnia: 22,70 95% CI: 20,30; 25,40
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	średnia: 28,50 95% CI: 24,50; 33,30
<b>MRT</b>		
rFIX-Fc	Dzieci < 6 lat	średnia: 83,70 95% CI: 71,80; 97,50
rFIX-Fc	Dzieci 6-11 lat	średnia: 82,50 95% CI: 72,70; 93,60

### 19.1.4.2 PUPS B-LONG

Tabela 97. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci < 12 lat, badanie PUPS B-LONG.

Punkt końcowy	rFIX-Fc (N = 28)
ABR	mediana: 1,24 IQR: 0,00; 2,49
ABR, spontaniczne	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
ABR, pourazowe	mediana: 0,91 IQR: 0,00; 1,80
ABR, krwotok do stawu pourazowy	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00

Punkt końcowy	rFIX-Fc (N = 28)
ABR, krwotok do stawu spontaniczny	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,00
Odsetek krwawień zatrzymywanych 1 iniekcją	n/N (%): 51/58 (%)
Odsetek krwawień zatrzymywanych 2 iniekcjami	n/N (%): 5/58 (%)
Odsetek krwawień zatrzymywanych 3 iniekcjami	n/N (%): 1/58 (%)
Odsetek krwawień zatrzymywanych 4 iniekcjami	n/N (%): 1/58 (%)
Odsetek krwawień zatrzymywanych > 4 iniekcjami	n/N (%): 0/58 (%)
Liczba infuzji potrzebnych do zatrzymania krwawienia [liczba]	średnia: 1,20 SD: 0,50 mediana: 1,00 zakres: 1,00; 4,00 IQR: 1,00; 1,00
Roczne zużycie leku [IU/kg/rok]	mediana: 3175,00 IQR: 2919,00; 3629,80
Dawka cotygodniowej profilaktyki [IU/kg/tydzień]	mediana: 58,00 IQR: 52,50; 65,10
Odstęp pomiędzy dawkami [dni]	mediana: 7,00 IQR: 7,00; 7,10
Przestrzeganie terapii (otrzymanie 80-125% przepisanych dawek)	n/N (%): 23/28 (%)
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	mediana: 0,70 IQR: 0,70; 0,80

### 19.1.4.3 B-YOND

Tabela 98. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci < 12 lat, badanie B-YOND.

Oceniane ramię	Populacja	Stosowana profilaktyka	Wynik oceny
<b>ABR</b>			
rFIX-Fc	< 6 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 1,00 IQR: 0,00; 2,30
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 1,10 IQR: 0,50; 2,30
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	IP	mediana: 3,70 IQR: 3,50; 5,20

Oceniane ramię	Populacja	Stosowana profilaktyka	Wynik oceny
<b>ABR, spontaniczne</b>			
rFIX-Fc	< 6 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,10 IQR: 0,00; 1,70
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	IP	mediana: 0,70 IQR: 0,60; 1,10
<b>ABR, pourazowe</b>			
rFIX-Fc	< 6 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,50 IQR: 0,00; 2,00
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,50 IQR: 0,00; 1,00
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	IP	mediana: 2,40 IQR: 0,90; 2,60
<b>ABR, krwotok do stawu</b>			
rFIX-Fc	< 6 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 2,20
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,80 IQR: 0,00; 1,70
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	IP	mediana: 0,90 IQR: 0,30; 2,40
<b>ABR, krwotok do stawu spontaniczny</b>			
rFIX-Fc	< 6 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,10
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 1,40
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	IP	mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,30
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki [IU/kg/tydzień]</b>			
rFIX-Fc	< 6 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 64,60 IQR: 53,70; 69,00
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 60,00 IQR: 52,10; 62,50
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	IP	mediana: 67,70 IQR: 64,30; 67,90

Oceniane ramię	Populacja	Stosowana profilaktyka	Wynik oceny
<b>Odstęp pomiędzy dawkami [dni]</b>			
rFIX-Fc	< 6 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 7,00 IQR: 7,00; 7,00
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	WP	mediana: 7,00 IQR: 7,00; 7,10
rFIX-Fc	6 do 11 lat ( <i>Kids B-LONG</i> )	IP	mediana: 10,20 IQR: 10,10; 10,90

WP – profilaktyka cotygodniowa, IP – profilaktyka indywidualna.

## 19.1.5 Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa analizowanych badań

### 19.1.5.1 *Kids B-LONG*

Tabela 99. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci < 12 lat, badanie *Kids B-LONG*.

Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
Wytworzenie inhibitora, Ogółem	-	0/30 (0,0%)
TRAEs, Ogółem	-	1/30 (3,3%)
Reakcje anafilaktyczne, Ogółem	-	0/30 (0,0%)
Zgony, Ogółem	-	0/30 (0,0%)
<b>Zapalenie śluzówki nosa i gardła</b>		
< 6 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Umiarkowane	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	6/15 (40,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	6/30 (20,0%)
Ogółem	Umiarkowane	1/30 (3,3%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)

Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
<b>Upadek</b>		
< 6 lat	Łagodne	3/15 (20,0%)
< 6 lat	Umiarkowane	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Umiarkowane	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	4/30 (13,3%)
Ogółem	Umiarkowane	2/30 (6,7%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Urazy głowy</b>		
< 6 lat	Łagodne	2/15 (13,3%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	3/30 (10,0%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	1/30 (3,3%)
<b>Gorączka</b>		
< 6 lat	Łagodne	3/15 (20,0%)
< 6 lat	Umiarkowane	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)

Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	3/30 (10,0%)
Ogółem	Umiarkowane	1/30 (3,3%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Infekcja wirusowa</b>		
< 6 lat	Łagodne	2/15 (13,3%)
< 6 lat	Umiarkowane	2/15 (13,3%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	2/30 (6,7%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Urazy twarzy</b>		
< 6 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Umiarkowane	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	1/30 (3,3%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Astma</b>		
< 6 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)



Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
< 6 lat	Umiarkowane	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	1/30 (3,3%)
Ogółem	Umiarkowane	1/30 (3,3%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Zaparcia</b>		
< 6 lat	Łagodne	2/15 (13,3%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Kaszel</b>		
< 6 lat	Łagodne	2/15 (13,3%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)

Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Infekcja krtani (krup)</b>		
< 6 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Umiarkowane	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	1/30 (3,3%)
Ogółem	Umiarkowane	1/30 (3,3%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Próchnica zębów</b>		
< 6 lat	Łagodne	2/15 (13,3%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Infekcja ucha</b>		
< 6 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	1/15 (6,7%)

Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	1/30 (3,3%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	1/30 (3,3%)
<b>Ból ucha</b>		
< 6 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Infekcja jelitowa (norowirus)</b>		
< 6 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	2/15 (13,3%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	0/30 (0,0%)
Ogółem	Umiarkowane	2/30 (6,7%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)

Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
<b>Ból głowy</b>		
< 6 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	2/15 (13,3%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Zapalenie ucha środkowego</b>		
< 6 lat	Łagodne	2/15 (13,3%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Zapalenie krtani (paciorkowce)</b>		
< 6 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Umiarkowane	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)

Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	1/30 (3,3%)
Ogółem	Umiarkowane	1/30 (3,3%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Wysypka</b>		
< 6 lat	Łagodne	2/15 (13,3%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Alergia sezonowa</b>		
< 6 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Zapalenie migdałków</b>		
< 6 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)

Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Zakażenia górnych dróg oddechowych</b>		
< 6 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	1/15 (6,7%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>Wymioty</b>		
< 6 lat	Łagodne	2/15 (13,3%)
< 6 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
< 6 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Łagodne	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Umiarkowane	0/15 (0,0%)
6-11 lat	Ciężkie	0/15 (0,0%)
Ogółem	Łagodne	2/30 (6,7%)

Oceniana grupa	Kategorie ciężkości AEs	rFIX-Fc
Ogółem	Umiarkowane	0/30 (0,0%)
Ogółem	Ciężkie	0/30 (0,0%)
<b>SAEs</b>		
< 6 lat	Ogółem	3/30 (10,0%)
6-11 lat	Ogółem	1/30 (3,3%)
Ogółem	Ogółem	4/30 (13,3%)

### 19.1.5.2 PUPS B-LONG

Tabela 100. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci < 12 lat, badanie PUPS B-LONG.

Oceniane AEs	rFIX-Fc
AEs	30/33 (90,9%)
TRAEs	2/33 (6,1%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	1/33 (3,0%)
SAEs	23/33 (69,7%)
SAEs związane z leczeniem	1/33 (3,0%)
Zgony	0/33 (0,0%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	11/33 (33,3%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	7/33 (21,2%)
Infekcja ucha	4/33 (12,1%)
Zapalenie ucha środkowego	4/33 (12,1%)
Zapalenie krtani	4/33 (12,1%)
Ospa wietrzna	4/33 (12,1%)
Zakażenia wirusowe	4/33 (12,1%)

## 19.1.5.3 B-YOND

Tabela 101. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci &lt; 12 lat, badanie B-YOND.

Oceniana grupa	rFIX-Fc
Wytworzenie inhibitora, ogółem	0/120 (0,0%)
Przerwanie leczenie z powodu AEs, ogółem	1/120 (0,8%)
Reakcje anafilaktyczne, ogółem	0/120 (0,0%)
Zgony, ogółem	0/120 (0,0%)
<b>AEs</b>	
Ogółem	110/120 (91,7%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	26/27 (96,3%)
<b>SAEs</b>	
Ogółem	36/120 (30,0%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	5/27 (18,5%)
<b>Ból głowy</b>	
Ogółem	18/120 (15,0%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	3/27 (11,1%)
<b>Zapalenie śluzówki nosa i gardła</b>	
Ogółem	17/120 (14,2%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	3/27 (11,1%)
<b>Upadek</b>	
Ogółem	16/120 (13,3%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	9/27 (33,3%)
<b>Ból stawów</b>	
Ogółem	14/120 (11,7%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	4/27 (14,8%)
<b>Wymioty</b>	



Oceniana grupa	rFIX-Fc
Ogółem	12/120 (10,0%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	5/27 (18,5%)
<b>Gorączka</b>	
Ogółem	11/120 (9,2%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	6/27 (22,2%)
<b>Kaszel</b>	
Ogółem	8/120 (6,7%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	3/27 (11,1%)
<b>Skaleczenia</b>	
Ogółem	8/120 (6,7%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	3/27 (11,1%)
<b>Alergia sezonowa</b>	
Ogółem	7/120 (5,8%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	4/27 (14,8%)
<b>TRAEs</b>	
Ogółem	4/120 (3,3%)
Uczestnicy <i>Kids B-LONG</i>	0/27 (0,0%)

## 19.2 rFIX-Fc (eftrenonakog alfa, Alprolix) w populacji mieszanej (dzieci i dorośli)

### 19.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W celu zestawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Alprolix z preparatem Idelvion, w ramach populacji bez względu na wiek, uwzględniono łącznie 12 prób klinicznych: duże badanie jednoramienne *B-LONG* wraz z jego fazą wydłużoną *B-YOND*, badanie *PARADIGM 7* będące próbą RCT (w opisie wykorzystano jednak tylko ramię dla rFIX-Fc), jednoramienne badanie 1/2a fazy *Shapiro 2012* oraz badania retrospektywne w większości prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Brennan 2020*, *Keepanasseril 2017*, *O'Donovan 2021*, *Shrestha 2021*, *Sun 2021*, *Traets 2020* oraz *Wang 2018*. Badanie te opisywały populacje obejmujące zarówno dzieci, jak i dorosłych – jeśli udało się uzyskać dane dla populacji dzieci w wieku < 12 lat, to zostały one przedstawione w rozdziale poświęconym badaniom oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo rFIX-Fc w populacji dzieci (taka sytuacja dotyczyła badań *B-YOND* oraz *Wang 2018*), natomiast w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki w całej ocenianej populacji uwzględnionych badań, bez względu na wiek.

Część badań oceniała jedynie parametry farmakokinetyczne (ewentualnie bezpieczeństwo) i nie przedstawiono w niej wyników oceny skuteczności klinicznej – dotyczyło to badań *PARADIGM 7* oraz *Shapiro 2012*, natomiast w pozostałych próbach oceniano również skuteczność kliniczną.

Szczegóły metodyki analizowanych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 102 Charakterystyka metodyki badań oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci i dorosłych.

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMiT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>B-LONG (Powell 2013)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy, bez zaślepienia	IID	7/8	bd. (ocenę prowadzono do momentu, gdy 53 pacjentów uzyskało przynajmniej 50 dni ekspozycji na leczenie)	123	Chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku	50 (17 krajów)	Biogen Idec.
<i>B-YOND (Pasi 2017, Pasi 2020)</i>	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy, bez zaślepienia	IID	7/8	Do 5 lat według publikacji <i>Pasi 2020</i> : mediana okresu leczenia (zakres): 4,0 (0,3-5,4) lat	93 (dorośli i dzieci $\geq 12$ lat)	Chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku	wieloośrodkowe (międzynarodowe)	Biogen, Sobi
<i>PARADIGM 7 (Escuriola Ettingshausen 2019)</i>	RCT (w analizie wykorzystano tylko jedno ramię badania, dla rFIX-Fc), bez zaślepienia	IIA	6/8	ocena farmakokinetyczna po pojedynczym podaniu leku	15	Chorzy otrzymujący 1 dawkę leku	wieloośrodkowe (3 kraje: Niemcy, USA oraz Szwajcaria)	Novo Nordisk A/S
<i>Shapiro 2012</i>	Prospektywne badanie fazy 1/2a	IID	6/8	30 dni (ocena bezpieczeństwa) Po podaniu pojedynczej dawki (ocena farmakokinetyki)	10 (dawki 50 IU/kg oraz 100 IU/kg)	Chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku	wieloośrodkowe	Sobi, grant NHI
<i>Brennan 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA	4/8	u 91% chorych okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, natomiast u pozostałych 9% wynosił od 3 do 6 miesięcy (mediana 18 tygodni [zakres: 12-24 tygodni])	64 (chorzy z hemofilią typu B)	Wszyscy uwzględnieni pacjenci (próba retrospektywna)	bd (narodowy rejestr austriacki)	bd.

Badanie	Typ badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja wg skali NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Keepanasseril 2017</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA	4/8	6 miesięcy (na rFIX-Fc, dodatkowo 6 miesięcy przed zmianą terapii na długodziałającą)	17 (chorzy z hemofilią typu B otrzymujący preparat rFIX-Fc)	Wszyscy uwzględnieni pacjenci (próba retrospektywna)	15 (Kanada, rejestr)	bd.
<i>O'Donovan 2021</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA	5/8	Dane rejestrowe obejmujące okres obserwacji 4 lat (w tym 2 lata terapii poprzedzającej przejście na długodziałający lek)	28	Wszyscy uwzględnieni pacjenci (próba retrospektywna)	bd (narodowy rejestr irlandzki)	Sobi
<i>Shapiro 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA	6/8	Mediana 2,7 (zakres: 0,5-5,0) lat	54 (leczenie profilaktyczne)	Wszyscy uwzględnieni pacjenci (próba retrospektywna)	6 (USA)	Sanofi
<i>Shrestha 2021</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA	6/8	Dane rejestrowe z lat 2014 oraz 2015	65 (chorzy z hemofilią B otrzymujący rFIX-Fc)	Wszyscy uwzględnieni pacjenci (próba retrospektywna)	16 (USA)	Sanofi
<i>Sun 2021</i>	Retrospektywne/prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji	IVA	6/8	Mediana: 1,7 lat (dla oceny ABR oraz zużycia leku)	32	Wszyscy uwzględnieni pacjenci (próba retrospektywna)	Wieloośrodkowe (Kanada, rejestr)	Grant firmy Bioverativ
<i>Traets 2020</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne	IVA	4/8	Mediana: 16 (IQR: 11; 23) miesiące (24 miesiące przed zmianą terapii na długodziałającą)	15 (chorzy z hemofilią B)	Wszyscy uwzględnieni pacjenci (próba retrospektywna)	1	grant Sobi
<i>Wang 2018</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVB	5/8	bd.	19 (chorzy z hemofilią B)	Wszyscy uwzględnieni pacjenci (próba retrospektywna)	1	bd.

Większość odnalezionych prób klinicznych przedstawiała analizy z wielu ośrodków badawczych – wyjątek stanowiły jednośrodkowe badania *Traets 2020* oraz *Wang 2018*, oraz badanie *O'Donovan 2021* gdzie nie podano informacji o liczbie ośrodków (badanie było prawdopodobnie wieloośrodkowe, biorąc pod uwagę jego rejestrowy charakter). Największą próbą było badanie *B-LONG*, obejmujące łącznie 123 osoby – w pozostałych próbach populacje otrzymujące profilaktyczne leczenie w ramach hemofilii typu B (niektóre badania oceniały również populację z hemofilią A, która nie była przedmiotem analizy w niniejszym raporcie) liczyły od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów: od 10 w próbie *Shapiro 2012* do 65 w badaniu *Shrestha 2021*.

Badania różniły się okresem obserwacji, który nie zawsze był raportowany. Ogółem, w badaniach oceniających skuteczność leczenia, okres obserwacji wynosił od 6 miesięcy do około 2 lat. W badaniach oceniających farmakokinetykę najczęściej prowadzono ocenę w kilku punktach czasowych po podaniu pojedynczej dawki leku. Oceniane badania w większości były finansowane przez prywatne firmy, najczęściej Sanofi, Sobi oraz Biogen.

Badania charakteryzowały się różną jakością według oceny skali NICE. Badania prospektywne uzyskiwały wysoką ocenę, 6 lub 7 punktów w ośmiostopniowej skali, co oznaczało dobrą lub bardzo dobrą jakość – najczęściej punktację obniżano za brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów, lub brak analizy wyników w warstwach. Natomiast badania retrospektywne uzyskiwały na ogół niższą ocenę, od 4 do 6 punktów. Szczegóły oceny według skali NICE analizowanych badań przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ chorych w analizowanych badaniach.

Tabela 103. Przepływ pacjentów w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci i dorosłych.

Badanie	Przepływ chorych
B-LONG	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu uwzględniono 123 pacjentów z hemofilią B</li> <li>▪ W grupie 1 oraz 2 (leczenie profilaktyczne) uwzględniono odpowiednio 63 (51,2%) oraz 29 (23,6%) chorych, w grupie 3 oraz 4 (podanie doraźne lub około-zabiegowe, grupy nie opisywane w niniejszej analizie) odpowiednio 27 (22,0%) oraz 12 (9,8%) chorych (4 włączonych jedynie w ramach oceny zabiegu oraz 8 z pozostałych grup)</li> <li>▪ W grupach 1 oraz 2 w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono odpowiednio 61/63 (96,8%) oraz 26/29 (89,7%) pacjentów</li> <li>▪ Leczenie przedwcześnie zakończyło 4/63 (6,3%) chorych z grupy 1 oraz 2/29 (6,9%) z grupy 2: przyczynami zakończenia leczenia w grupie 1 były: wycofanie zgody (1 [1,2%] chory), AEs (1 [1,2%] chory), utrata z obserwacji (1 [1,2%] chory),</li> </ul>

Badanie	Przeływ chorych
<i>B-YOND (Pasi 2017, Pasi 2020)</i>	<p>złamanie protokołu (1 [1,2%] chory) natomiast przyczyną w grupie 2 było wycofanie zgody na udział w badaniu w obu przypadkach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wszyscy (n = 123) pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa</li> <li>▪ W najbardziej aktualnej publikacji opisującej badanie <i>B-YOND (Pasi 2020)</i> podano, że w fazie wydłużonej uwzględniono 120 pacjentów: 93 (77,5%) w wieku przynajmniej 12 lat (z badania <i>B-LONG</i>) oraz 27 (22,5%) w wieku 12 lat lub mniej (z badania <i>Kids B-LONG</i>)</li> <li>▪ W grupie 93 osób w wieku 12 lat lub więcej, 75 (80,6%) ukończyły badanie <i>B-YOND</i>, natomiast 18 (19,4%) zakończyły leczenie przedwcześnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak skuteczności, n = 1 (1,1%)</li> <li>• Utrata z obserwacji, n = 3 (3,2%)</li> <li>• Wycofanie zgody na udział w badaniu, n = 4 (4,3%)</li> <li>• Inne przyczyny: 10 (10,8%)</li> </ul> </li> <li>▪ W grupie 27 osób w wieku &lt; 12 lat, 23 (85,2%) ukończyło badanie <i>B-YOND</i>, natomiast 4 (14,8%) zakończyło leczenie przedwcześnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• decyzja lekarza: n = 2 (7,4%)</li> <li>• wycofanie zgody na udział w badaniu: n = 1 (3,7%)</li> <li>• inne przyczyny: 1 (3,7%)</li> </ul> </li> </ul>
<i>PARADIGM 7</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie oceniano farmakokinetykę rFIX-Fc w porównaniu z N9-GP (preparat nie uwzględniany w niniejszej analizie)</li> <li>▪ 15 pacjentów poddano randomizacji do sekwencji analizy PK: rFIX-Fc-&gt; N9-GP (n = 7) oraz N9-GP-&gt; rFIX-Fc (n = 8)</li> <li>▪ 1 (6,7%) pacjent zastosował samodzielnie inny preparat w celu zatrzymania krwawienia – po potwierdzeniu wpływu tego podania na profil PK; ponadto u 2 pacjentów (w przypadku obu ocenianych preparatów) pominięto ostatnie dwa punkty czasowe oceny PK, dlatego wykluczono ich z oceny AUC, czasu półtrwania, klirensu, Vss oraz stężenia po 168 godzinach i po 240 godzinach</li> <li>▪ Żaden pacjent nie został wykluczony z badania</li> </ul>
<i>Shapiro 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie uwzględniło 15 pacjentów</li> <li>▪ 14/15 (93,3%) otrzymało infuzję preparatu i zostało uwzględnionych w ocenie farmakokinetycznej (1 chory wstępnie zakwalifikowany do badania nie stanął się na podanie leku)</li> <li>▪ W niniejszej ocenie uwzględniono chorych otrzymujących lek w dawce 50 IU/kg lub 100 IU/kg – leczenie takie otrzymało po 5 pacjentów i ostatecznie grupa opisywana w niniejszej analizie liczyła 10 (66,7%) osób; pozostałe dawki oceniane w badaniu otrzymały jedynie pojedyncze osoby</li> </ul>
<i>Brennan 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu uwzględniono 193 pacjentów: 129 (66,8%) z hemofilią A (populacja nie opisywana w niniejszej analizie) oraz 64 (33,2%) pacjentów z hemofilią B, reprezentujących odpowiednio 25% oraz 85% pacjentów z hemofilią w Australii</li> </ul>
<i>Keenanasseril 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W ocenie uwzględniono 139 pacjentów: 105 (76%) z ciężką hemofilią A, 4 (3%) z umiarkowaną hemofilią A (obie populacje nie opisywane w niniejszym raporcie), oraz 24 (17%) z ciężką hemofilią B i 6 (4%) z umiarkowaną hemofilią B</li> <li>▪ W badaniu wyniki przedstawiono dla chorych z ciężką hemofilią typu B otrzymujących rFIX-Fc – liczebność tej grupy wynosiła 17 chorych</li> </ul>
<i>O'Donovan 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpatrywano uwzględnienie 31 dorosłych chorych z hemofilią typu B, z czego włączono 29 (93,5%) pacjentów i ostatecznie analizowano 28 (90,3%) chorych (nie podano przyczyn wykluczenia 2 nieocenianych pacjentów); pacjenci reprezentowali 90% irlandzkiej populacji dorosłych chorych z ciężką hemofilią B</li> </ul>

Badanie	Przeptyw chorych
<i>Shapiro 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W ocenie uwzględniono dane dla 64 pacjentów: 10 (15,6%) otrzymywało jedynie podanie doraźne i nie zostali uwzględnieni w niniejszej ocenie, natomiast 54 (84,4%) otrzymywało leczenie w ramach profilaktyki</li> </ul>
<i>Shrestha 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uwzględniono rekordy 344 pacjentów: 170 (49,4%) dorosłych (18-35 lat) oraz 174 (50,6%) pediatrycznych (6 do 17 lat); spośród tych pacjentów chorych z hemofilią B było odpowiednio 74 (43,5%) oraz 69 (39,7%)</li> <li>Wśród dorosłych pacjentów z hemofilią B, 29/74 (39,2%) otrzymywało rFIX-Fc, natomiast w populacji pediatrycznej – 36/69 (52,2%)</li> <li>Ogółem, liczba chorych z hemofilią typu B, otrzymujących rFIX-Fc wynosiła 65</li> </ul>
<i>Sun 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu uwzględniono 158 pacjentów: 93 (58,9%) chorych z hemofilią A (nie uwzględnieni w analizie) oraz 32 (20,3%) z hemofilią B, a także 27 (17,1%) chorych z hemofilią A oraz 6 (3,8%) z hemofilią B, którzy pozostali na leczeniu krótko działającymi produktami (nie opisani w niniejszej analizie)</li> </ul>
<i>Traets 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpatrywano 34 rekordy chorych z ciężką hemofilią, zmieniających profilaktykę na długodziałające leczenie</li> <li>4 (11,8%) rekordów wykluczono: 1 z uwagi na informacje o obecności inhibitora oraz 3 z uwagi na brakujące dane</li> <li>Ostatecznie uwzględniono 30 rekordów: 15 (50%) dotyczyło pacjentów z hemofilią A (nie uwzględnieni w opisie), natomiast pozostałe 15 (50%) rekordów dotyczyło pacjentów z hemofilią typu B</li> </ul>
<i>Wang 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu uwzględniono rekordy 36 pacjentów: 17 (47,2%) z hemofilią A (nie uwzględnieni w niniejszej analizie) oraz 19 (52,8%) z hemofilią typu B</li> </ul>

W przypadku badań retrospektywnych, gdzie istniała możliwość doboru rekordów pacjentów według poszukiwanych kryteriów nie przedstawiono klasycznego przepływu pacjentów – raczej, przedstawiono liczbę pacjentów którzy ostatecznie zostali uwzględnieni w ocenie. W przypadku takich badań, w niniejszej analizie wykorzystywano dane dla pacjentów z hemofilią typu B, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne rFIX-Fc. Dokładne informacje o przepływie pacjentów podano w badaniach prospektywnych (*B-LONG*, *B-YOND*, *PARADIGM 7* oraz *Shapiro 2012*). Ogółem, odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie nie był duży, i był w zasadzie zbliżony w próbach *B-LONG* (6,3% w grupie 1 oraz 6,9% w grupie 2), *PARADIGM-7* (6,7%) oraz *Shapiro 2012* (6,7%). Z kolei, w badaniu *B-YOND*, gdzie prowadzono obserwację przez długi czas (do 5 lat leczenia), odsetek pacjentów którzy przedwcześnie zakończyli leczenie był wyższy i wyniósł 19,4% w grupie chorych w wieku 12 lat lub więcej, oraz 14,8% w grupie chorych w wieku < 12 lat.

## 19.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 19.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia i wykluczenia stosowane w badaniach wykorzystanych w zestawieniu danych rFIX-Fc z danymi dla rFIX-FP.

Tabela 104. Kryteria włączenia oraz wykluczenia do badań oceniających rFIX-Fc w populacji dzieci lub dorosłych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
B-LONG	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu (zgoda opiekuna w przypadku chorych &lt; 18 lat)</li> <li>▪ Osoby płci męskiej <math>\geq 12</math> lat</li> <li>▪ Masa ciała <math>\geq 40</math> kg</li> <li>▪ Ciężka hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl (<math>\leq 2\%</math>) w ocenie centralnego laboratorium w trakcie skryningu. Jeśli wynik wskazywał na aktywność FIX <math>&gt; 2</math> IU/dl, ciężkość hemofilii potwierdzano dodatkowo wcześniejszymi wynikami certyfikowanych laboratoriów wskazujących na aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl, lub dokumentacją wskazującą na obecność genotypu skutkującego ciężką hemofilią typu B</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie, zdefiniowane przez przynajmniej 100 dni ekspozycji na jakikolwiek rekombinowany lub osoczopochodny preparat FIX (podanie świeżego preparatu mrożonego osocza nie było liczone jako ekspozycja na FIX)</li> <li>▪ Zdarzenia krwawienia podczas leczenia lub przy jego braku w ciągu ostatnich 12 tygodni, udokumentowane w dokumentacji medycznej pacjenta</li> <li>▪ <math>\geq 8</math> krwawień w trakcie ostatnich 52 tygodni przed włączeniem do badania w przypadku wcześniejszego stosowania jedynie leczenia doraźnego</li> <li>▪ Liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000</math> komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>▪ Prawidłowa czynność układu immunologicznego w ocenie badacza (na podstawie dokumentacji medycznej pacjenta)</li> <li>▪ W przypadku zakażenia HIV, liczba kopii wirusa <math>&lt; 400</math>/ml</li> <li>▪ Czas protrombinowy (wskaźnik INR) <math>&lt; 1,40</math></li> <li>▪ W przypadku pacjentów kwalifikowanych do ramienia oceniającego podanie okołozabiegowe, wymagano dużego zabiegu chirurgicznego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność inhibitora w wywiadzie, lub obecnie stwierdzona obecność inhibitora na podstawie wyników badań laboratoryjnych - za dodatni wynik uznawano wartości <math>\geq 0,6</math> jednostek Bethesda (BU)/ml (<math>\geq 1,0</math> BU/ml w przypadku laboratoriów, które stosowały wcześniejsze kryterium detekcji inhibitora 1 BU/ml); obecność inhibitora w wywiadzie rodzinnym nie dyskwalifikowała pacjenta z udziału w badaniu</li> <li>▪ Inne zaburzenia krzepnięcia krwi współtowarzyszące hemofilii typu B</li> <li>▪ Wcześniejsze zdarzenia anafilaksji związane z podaniem jakiegokolwiek preparatu FIX lub preparatu dożylnego immunoglobuliny</li> <li>▪ Nieprawidłowa czynność nerek zdefiniowana przez stężenie kreatyniny w osoczu <math>&gt; 2</math> mg/dl</li> <li>▪ Aktywna choroba wątroby zdefiniowana przez wynik badania AST lub ALT powyżej 5-krotnej wartości górnej granicy normy</li> <li>▪ W przypadku chorych uwzględnionych w podgrupie z sekwencyjną oceną rFIX: alergia na białka pochodzące od chomika chińskiego</li> <li>▪ Jakakolwiek współtowarzysząca istotna klinicznie choroba, która w opinii badacza uniemożliwiała udział pacjenta w badaniu</li> <li>▪ Brak możliwości rezygnacji, lub brak chęci do rezygnacji z dodatkowych dawek FIX przed aktywnością sportową, lub ogólnie przed wzmożoną aktywnością fizyczną</li> <li>▪ Stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 12 tygodni przed włączeniem do badania, z wyjątkiem stosowania: rybawiryny, leków przeciw HCV lub HIV, systemowych kortykosteroidów (maksymalnie 2 doraźne podania w ciągu 7 dni w dawce <math>\leq 1</math> ) mg/kg oraz wziewnych kortykosteroidów</li> <li>▪ Włączenie w ciągu ostatnich 30 dni do innych badań klinicznych oceniających leki eksperymentalne</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak możliwości regularnego uzupełniania informacji odnośnie podań leku oraz epizodów krwawień w elektronicznym dzienniku pacjenta, bez odpowiedniego wsparcia ze strony opiekunów w tym zakresie (w ocenie badaczy)</li> </ul>
<i>PARADIGM 7</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby płci męskiej w wieku 18-70 lat</li> <li>Hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX <math>\leq</math> 2%</li> <li>&gt; 150 dni ekspozycji na preparaty FIX o standardowym czasie działania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność inhibitora w wywiadzie, lub obecnie stwierdzona obecność inhibitora na podstawie wyników badań laboratoryjnych - za dodatni wynik uznawano wartości <math>\geq</math> 0,6 jednostek Bethesda (BU)/ml</li> <li>Upośledzenie czynności układu immunologicznego (limfocyty T CD4+ 200/uł lub mniej)</li> <li>BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<i>Brennan 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci uwzględniani w rejestrze Australian Bleeding Disorders Registry (ABDR)</li> <li>Hemofilia A lub B</li> <li>Rozpoczęcie profilaktyki długo działającymi preparatami EHL</li> <li><math>\geq</math> 3 miesiące ekspozycji na preparaty EHL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie przedstawiono</li> </ul>
<i>Keepanasseril 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu nie sprecyzowano szczegółowo kryteriów włączenia</li> <li>Ogółem, opisano pacjentów z hemofilią typu A oraz typu B, zmieniających profilaktykę z krótko działających preparatów na długodziałające (6 miesięcy leczenia krótko działającymi preparatami, oraz 6 miesięcy leczenia długodziałającymi preparatami)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie przedstawiono</li> </ul>
<i>O'Donovan 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby płci męskiej w wieku 18 lat lub więcej</li> <li>Ciężka hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX &lt; 0,01 IU/ml</li> <li>Zmiana profilaktyki z rFIX o standardowym działaniu na rFIX-Fc</li> <li>Pacjenci uwzględnieni w rejestrze National Haemophilia Electronic Health Record (EHR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie przedstawiono</li> </ul>
<i>Shapiro 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemofilia B</li> <li>Leczenie rFIX-Fc przez przynajmniej 6 miesięcy (zarówno doraźnie, jak i w ramach profilaktyki) od momentu oceny, na podstawie rekordów identyfikowanych w czasie od zatwierdzenia rFIX-Fc przez FDA (28 marca 2014 r.) do momentu przeprowadzenia oceny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne zaburzenia krzepnięcia krwi współtowarzyszące hemofilii typu B</li> <li>Dodatni wynik oceny inhibitora</li> <li>Rekord dotyczący zmarłego pacjenta</li> </ul>
<i>Shapiro 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby płci męskiej <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>Ciężka hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX <math>\leq</math> 2 IU/dl</li> <li><math>\geq</math> 150 dni ekspozycji na preparaty FIX inne niż oceniany</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność inhibitora w wywiadzie</li> <li>Alergia lub reakcje anafilaktyczne po podaniu FIX lub dożylnych immunoglobulin</li> <li>Współistniejąca choroba autoimmunologiczna</li> <li>Inne zaburzenia krzepnięcia krwi</li> <li>Przyjmowanie preparatów mogących zaburzać hemostazę</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Shrestha 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby płci męskiej w wieku 6-35 lat</li> <li>▪ Ciężka hemofilia A lub B (aktywność czynnika krzepnięcia &lt; 1%)</li> <li>▪ Ciągła profilaktyka przez przynajmniej 6 miesięcy rFVIII/rFIX lub rFVIII-FC/rFIX-Fc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność inhibitorów w okresie dla którego analizowano dane</li> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek związany z hemofilią</li> </ul>
<i>Sun 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby płci męskiej w wieku przynajmniej 6 lat</li> <li>▪ Umiarkowana (aktywność czynnika krzepnięcia 1-5 IU/dl) do ciężkiej (aktywność czynnika &lt; 1 IU/dl) hemofilia A lub B</li> <li>▪ Brak obecności inhibitora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak możliwości wyrażenia zgody na udział w badaniu</li> <li>▪ Inne zaburzenia krzepnięcia krwi</li> <li>▪ Nadwrażliwość lub ciężka reakcja alergiczna na wcześniej stosowane preparaty czynników krzepnięcia krwi</li> </ul>
<i>Traets 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z hemofilią A lub B, bez względu na wiek, otrzymujący leczenie produktami SHL i zmieniający terapię na produkty EHL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie przedstawiono</li> </ul>
<i>Wang 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ uwzględniono rekordy pacjentów chorych na hemofilię A lub B, którzy otrzymali oceniane leczenie (rekombinowane czynniki krzepnięcia powiązane z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1, IX oraz VIII)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie przedstawiono</li> </ul>

Ogółem, wszystkie opisane badania uwzględniały chorych z hemofilią B, przy czym w badaniach *Brennan 2020*, *Shrestha 2021* oraz *Sun 2021* i *Traets 2020* uwzględniono zarówno pacjentów z hemofilią typu B, jak również z hemofilią typu A. W badaniach uwzględniano populacje obejmujące zarówno dzieci i dorosłych, jak również samych dorosłych: kryterium włączenia był wiek przynajmniej 12 lat w próbie *B-LONG*, 6-35 lat w próbie *Shrestha 2021* oraz przynajmniej 6 lat w próbie *Sun 2021*, a także wiek 18-70 lat w badaniu *PARADIGM 7* oraz wiek przynajmniej 18 lat w badaniach *O'Donovan 2021* oraz *Shapiro 2012*. W pozostałych badaniach nie uwzględniono kryteriów odnośnie wieku pacjentów, albo podano że włączono chorych bez względu na wiek.

W części opisanych badań w kryteriach włączenia zawarto również wymogi odnośnie ciężkości hemofilii i w większości badań wymagano obecności ciężkiej hemofilii, zdefiniowanej przez aktywność FIX  $\leq 2$  IU/dl (lub  $\leq 2\%$ ) – takie kryterium obecne było w próbach *B-LONG*, *PARADIGM 7*, *O'Donovan 2021* (ciężką hemofilię zdefiniowano jako aktywność FIX < 0,01 IU/ml), *Shapiro 2012* oraz *Shrestha 2021* (ciężką hemofilię zdefiniowano jako aktywność FIX < 1%). W próbie *Sun 2021* podano, że wymagano umiarkowanej (aktywność FIX 1-5 IU/dl) do ciężkiej hemofilii (aktywność FIX < 1 IU/dl), natomiast w pozostałych badaniach nie określono kryterium ciężkości choroby.

W połowie ocenianych badań kryterium włączenia stanowiło również wcześniejsze leczenie preparatami FIX. Taki wymóg zawarto w próbie *B-LONG* (przynajmniej 100 dni wcześniejszej ekspozycji na preparaty

FIX), *PARADIGM 7* (> 150 dni ekspozycji na preparaty FIX o standardowym czasie działania), *O'Donovan 2021* (nie podano wymogu określonej ekspozycji na wcześniejsze leczenie), *Shapiro 2012* ( $\geq$  150 dni ekspozycji na preparaty inne niż oceniany) oraz *Traets 2020*.

Wśród kryteriów wykluczenia najczęściej wymieniano obecność inhibitorów czynnika krzepnięcia krwi, alergię lub reakcje anafilaktyczne na uprzednio stosowane preparaty czynników krzepnięcia krwi lub preparaty immunoglobulin oraz inne zaburzenia krzepnięcia krwi niż oceniane.

W badaniu *Keepanasseril 2017* nie sprecyzowano dokładnie kryteriów włączenia/wykluczenia – w badaniu przedstawiono wyniki dla chorych z hemofilią A lub B, zmieniających leczenie z krótko działających leków na długodziałające (w ciągu 8 miesięcy od dopuszczenia do obrotu na rynku kanadyjskim takich preparatów).

### 19.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach oceniających rFIX-Fc w populacji dzieci lub dorosłych. W zestawieniu uwzględniono te charakterystyki, które przedstawiono w przynajmniej 2 ocenianych badaniach, natomiast szczegółowe charakterystyki pacjentów uwzględnionych w każdym z badań (bez szczegółowego opisu), zebrano w kolejnym rozdziale.

Tabela 105. Podsumowanie charakterystyk pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach klinicznych oceniających rFIX-Fc w populacji dzieci lub dorosłych.

Badanie	rFIX-Fc
<b>Liczba pacjentów</b>	
<i>B-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa 1: 63</li> <li>▪ Grupa 2: 29</li> <li>▪ Łącznie: 119</li> </ul>
<i>Brennan 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łącznie: 64</li> </ul>
<i>O'Donovan 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łącznie: 28</li> </ul>
<i>PARADIGM 7</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łącznie: 15</li> </ul>
<i>Shapiro 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łącznie: 15</li> </ul>
<i>Shapiro 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łącznie: 64</li> </ul>
<i>Shrestha 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łącznie: 65</li> </ul>
<i>Sun 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łącznie: 32</li> </ul>
<i>Traets 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Łącznie: 15</li> </ul>

Badanie	rFIX-Fc
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	
<i>O'Donovan 2021</i>	▪ mediana (zakres): 27 (18-40)
<i>Shrestha 2021</i>	▪ dzieci 6-17 lat, średnia (SD): 20,1 (2,7) ▪ dorośli 18-35 lat, średnia (SD): 25,4 (2,5)
<i>Sun 2021</i>	▪ mediana (IQR): 25,0 (19,6; 28,3)
<b>Masa ciała [kg]</b>	
<i>B-LONG</i>	▪ Grupa 1, mediana (zakres): 70,2 (45,2-186,7) ▪ Grupa 2, mediana (zakres): 76 (50-128) ▪ Łącznie, mediana (zakres): 72 (45-186,7)
<i>Brennan 2020</i>	▪ Pacjenci ośrodków dla dorosłych, mediana (IQR): 88 (73; 104) ▪ Pacjenci ośrodków pediatrycznych, mediana (IQR): 41 (20; 60)
<i>O'Donovan 2021</i>	▪ mediana (zakres): 83 (56-120)
<i>PARADIGM 7</i>	▪ średnia (SD): 79 (16,7), zakres: 57,3-117,0
<i>Shapiro 2012</i>	▪ rFIX-Fc 50 IU/kg: średnia (zakres): 70,2 (55-86) ▪ rFIX-Fc 100 IU/kg: średnia (zakres): 93,4 (69-130)
<b>Wiek [lata]</b>	
<i>B-LONG</i>	▪ Grupa 1, mediana (zakres): 28 (12-71) ▪ Grupa 2, mediana (zakres): 33 (12-62) ▪ Łącznie, mediana (zakres): 30 (12-71)
<i>O'Donovan 2021</i>	▪ mediana (zakres): 44 (18-70)
<i>PARADIGM 7</i>	▪ średnia (SD): 39,7 (15,5), zakres: 21-65
<i>Shapiro 2012</i>	▪ rFIX-Fc 50 IU/kg: średnia (zakres): 43,4 (18-76) ▪ rFIX-Fc 100 IU/kg: średnia (zakres): 30,8 (20-55)
<i>Shapiro 2020</i>	▪ Dzieci < 12 lat, mediana (zakres): 6 (2-11) ▪ Dzieci 12-18, mediana (zakres): 16 (12-18) ▪ Dorośli > 18 lat, mediana (zakres): 42 (19-78) ▪ Łącznie, mediana (zakres): 22 (2-78)
<i>Shrestha 2021</i>	▪ dzieci 6-17 lat, średnia (SD): 13,1 (2,8) ▪ dorośli 18-35 lat, średnia (SD): 26,6 (3,6)
<i>Sun 2021</i>	▪ mediana (IQR): 38 (19; 53)
<i>Traets 2020</i>	▪ mediana (IQR): 39 (17; 51)
<b>Wzrost</b>	
<i>O'Donovan 2021</i>	▪ mediana (zakres): 1,75 (1,63-1,84)
<i>PARADIGM 7</i>	▪ średnia (SD): 1,76 (0,08), zakres: 1,65; 1,89
<b>Ciężka hemofilia (w badaniach uwzględniających pacjentów z różną ciężkością)</b>	
<i>Brennan 2020</i>	▪ 53/64 (82,8%)
<i>Shapiro 2020</i>	▪ Dzieci < 12 lat: 7/13 (53,8%)

Badanie	rFIX-Fc
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dzieci 12-18: 6/12 (50,0%)</li> <li>▪ Dorosli &gt; 18 lat: 25/39 (64,1%)</li> <li>▪ Łącznie: 38/64 (59,4%)</li> </ul>
<i>Sun 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dorosli: 14/24 (58,3%)</li> <li>▪ Dzieci: 4/8 (50,0%)</li> </ul>

Ogółem, analizowane badania obejmowały chorych w różnym wieku, więc średnie i mediany tego parametru nieco różniły się pomiędzy analizowanymi badaniami. Najmłodsze populacje pacjentów uwzględniono w próbie *Shrestha 2021*, gdzie uwzględniono chorych w wieku 6-35 lat i średni wiek wyniósł 13,1 lat w populacji dzieci oraz 26,6 lat w populacji dorosłych, oraz w próbie *Shapiro 2020*, gdzie w całej populacji mediana wieku wyniosła 22 lata (zakres: 2-78). Nieco starszych pacjentów uwzględniono w próbie *B-LONG* – w całej ocenianej populacji, mediana wieku wyniosła 30 lat (zakres: 12-71), natomiast większość pozostałych badań uwzględniała populacje, w których średnie lub mediany wieku oscylowały wokół 40 lat.

W badaniach przedstawiających dane odnośnie parametru BMI (*O'Donovan 2021*, *Shrestha 2021* oraz *Sun 2021*) obserwowano podobne wartości tego wskaźnika: mediany lub średnie mieściły się w zakresie od 20 do 27 kg/m<sup>2</sup>. Mediany lub średnie masy ciała pacjentów (w badaniach, gdzie zaprezentowano takie dane) mieściły się z kolei w zakresie od 41 do 93 kg. Wzrost pacjentów raportowano jedynie w próbach *O'Donovan 2021* oraz *PARADIGM 7* i w obu przypadkach, odpowiednio mediana oraz średnia, były zbliżone i wyniosły 1,75 oraz 1,76 metra.

Dla niektórych z analizowanych badań, w których uwzględniono pacjentów z różną ciężkością choroby (*Brennan 2020*, *Shapiro 2020*, *Sun 2021*) przedstawiono udział pacjentów z ciężką hemofilią w całej populacji. Większość pacjentów badań *Brennan 2020* oraz *Shapiro 2020* miała ciężką postać hemofilii – odpowiednio 82,8% oraz 59,4% pacjentów. W badaniu *Sun 2021* z kolei ciężką hemofilią odnotowano u 58,3% dorosłych chorych, oraz u 50% dzieci.

### 19.2.2.3 Szczegółowe charakterystyki pacjentów w uwzględnionych badaniach

#### 19.2.2.3.1 B-LONG

Tabela 106. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie B-LONG.

Charakterystyka	Grupa 1	Grupa 2	Łącznie
Wiek, mediana (zakres) [lata]	28 (12; 71)	33 (12; 62)	30 (12; 71)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	70,2 (45,2; 186,7)	76 (50; 128)	72 (45; 186,7)
≥ 1 staw docelowy, n/N (%)	36/63 (57,1%)	8/29 (27,6%)	58/119 (48,7%)
Zakażenie HIV, n/N (%)	5/63 (7,9%)	1/29 (3,4%)	8/119 (6,7%)
Zakażenie HCV, n/N (%)	38/63 (60,3%)	15/29 (51,7%)	67/119 (56,3%)
<b>Rasa lub grupa etniczna</b>			
Biała, n/N (%)	41/63 (65,1%)	18/29 (62,1%)	70/119 (58,8%)
Czarna, n/N (%)	7/63 (11,1%)	2/29 (6,9%)	10/119 (8,4%)
Azjatycka, n/N (%)	7/63 (11,1%)	7/29 (24,1%)	28/119 (23,5%)
Inna, n/N (%)	8/63 (12,7%)	2/29 (6,9%)	11/119 (9,2%)
<b>Lokacja geograficzna</b>			
Europa, n/N (%)	21/63 (33,3%)	12/29 (41,4%)	35/119 (29,4%)
Ameryka północna, n/N (%)	18/63 (28,6%)	7/29 (24,1%)	36/119 (30,3%)
Inna, n/N (%)	24/63 (38,1%)	10/29 (34,5%)	48/119 (40,3%)
<b>Wyjściowy poziom czynnika IX</b>			
< 1 IU/dl, n/N (%)	50/63 (79,4%)	22/29 (75,9%)	98/119 (82,4%)
1-2 IU/dl, n/N (%)	13/63 (20,6%)	7/29 (24,1%)	21/119 (17,6%)
<b>Wcześniejsze leczenie czynnikiem IX</b>			
Profilaktyka, n/N (%)	33/63 (52,4%)	15/29 (51,7%)	48/119 (40,3%)
Podanie doraźne, n/N (%)	29/63 (46,0%)	14/29 (48,3%)	70/119 (58,8%)
<b>Liczba krwawień w ciągu ostatnich 12 miesięcy</b>			
Ogółem, mediana (zakres)	10,5 (0; 70)	10 (0; 100)	12 (0; 100)

Charakterystyka	Grupa 1	Grupa 2	Łącznie
Podczas profilaktyki, mediana (zakres)	2,5 (0; 21)	2 (0; 7)	2 (0; 21)
Podczas leczenia doraźnego, mediana (zakres)	23 (6; 70)	25 (10; 100)	22 (5; 100)

### 19.2.2.3.2 B-YOND

Tabela 107. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie B-YOND.

Charakterystyka pacjentów uczestniczących wcześniej w próbie B-LONG	WP (n = 51)	IP (N = 31)	MP (N = 17)	ET (n = 15)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	29 (13; 62)	34 (13; 63)	33 (19; 63)	25 (20; 62)
<b>Region geograficzny</b>				
Australia, n/N (%)	1/51 (2,0%)	0/31 (0,0%)	4/17 (23,5%)	0/15 (0,0%)
Azja, n/N (%)	11/51 (21,6%)	8/31 (25,8%)	2/17 (11,8%)	10/15 (66,7%)
Brazylia, n/N (%)	6/51 (11,8%)	3/31 (9,7%)	0/17 (0,0%)	0/15 (0,0%)
Europa, n/N (%)	11/51 (21,6%)	15/31 (48,4%)	2/17 (11,8%)	1/15 (6,7%)
Ameryka północna, n/N (%)	14/51 (27,5%)	4/31 (12,9%)	6/17 (35,3%)	4/15 (26,7%)
Południowa Afryka, n/N (%)	8/51 (15,7%)	1/31 (3,2%)	3/17 (17,6%)	0/15 (0,0%)
<b>Rasa</b>				
Biała, n/N (%)	26/51 (51,0%)	16/31 (51,6%)	10/17 (58,8%)	4/15 (26,7%)
Czarna, n/N (%)	7/51 (13,7%)	2/31 (6,5%)	1/17 (5,9%)	1/15 (6,7%)
Azjatycka, n/N (%)	12/51 (23,5%)	9/31 (29,0%)	2/17 (11,8%)	10/15 (66,7%)
Inna, n/N (%)	6/51 (11,8%)	4/31 (12,9%)	4/17 (23,5%)	0/15 (0,0%)
<b>Oszacowania liczba krwawień w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania pierwotnego (B-LONG)</b>				
Ogółem, mediana (zakres), n = 119	12,0 (0,0-100,0)			
Wcześniejsza profilaktyka, mediana (zakres)	2,0 (0,0-21,0)			
Wcześniejsze leczenie doraźne, mediana (zakres)	22,0 (5,0-100,0)			

WP – profilaktyka cotygodniowa, IP – profilaktyka indywidualna, MP – profilaktyka modyfikowana, ET – leczenie doraźne

## 19.2.2.3.3 PARADIGM 7

Tabela 108. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *PARADIGM 7*.

Charakterystyka	rFIX-Fc
Wiek, średnia (SD) [lata]	39,7 (15,5)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	bd. (21; 65)
Wzrost, średnia (SD) [metry]	1,76 (0,08)
Wzrost, mediana (zakres) [metry]	bd. (1,65; 1,89)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	79 (16,7)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	bd. (57,3; 117)
<b>Rasa</b>	
Biała, n/N (%)	11/15 (73,3%)
Czarna/Afroamerykanie, n/N (%)	1/15 (6,7%)
Azjatycka, n/N (%)	1/15 (6,7%)
Inna, n/N (%)	2/15 (13,3%)
<b>Lokacja geograficzna</b>	
Niemcy, n/N (%)	6/15 (40,0%)
Szwajcaria, n/N (%)	2/15 (13,3%)
USA, n/N (%)	7/15 (46,7%)

## 19.2.2.3.4 Brennan 2020

Tabela 109. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Brennan 2020*.

Charakterystyka	rFIX-Fc
<b>Ośrodek leczenia hemofilii</b>	
Dla dorosłych, n/N (%)	32/64 (50,0%)
Pediatryczny, n/N (%)	32/64 (50,0%)
<b>Wiek</b>	
Pacjenci ośrodków dla dorosłych, mediana (zakres) [lata]	31 (bd.) IQR: 26; 44



Charakterystyka	rFIX-Fc
Pacjenci ośrodków pediatrycznych, mediana (zakres) [lata]	9 (bd.) IQR: 5; 14
<b>Masa ciała</b>	
Pacjenci ośrodków dla dorosłych, mediana (zakres)	88 (bd.) IQR: 73; 104
Pacjenci ośrodków pediatrycznych, mediana (zakres)	41 (bd.) IQR: 20; 60
<b>Ciężkość hemofilii</b>	
Ciężka, n/N (%)	53/64 (82,8%)
Umiarkowana, n/N (%)	10/64 (15,6%)
Łagodna, n/N (%)	1/64 (1,6%)
<b>Wcześniejsze leczenie czynnikiem IX</b>	
Tak, n/N (%)	64/64 (100,0%)
Nie, n/N (%)	0/64 (0,0%)
<b>Wskazanie do stosowania EHL</b>	
Udział w badaniu klinicznym EHL, n/N (%)	8/64 (12,5%)
Założenie portu/dostępu centralnego, n/N (%)	12/64 (18,8%)
Krwawienia na SHL, n/N (%)	19/64 (29,7%)
Poprawa opieki medycznej na EHL, n/N (%)	25/64 (39,1%)
<b>Rodzaj terapii SHL</b>	
Profilaktyka, n/N (%)	52/56 (92,9%)
Podanie dorażne, n/N (%)	4/56 (7,1%)
<b>Rodzaj stosowanych wcześniej SHL</b>	
Benefix, n/N (%)	53/56 (94,6%)
Rixubis, n/N (%)	3/56 (5,4%)

### 19.2.2.3.5 Keepanasseril 2017

Nie przedstawiono.

### 19.2.2.3.6 O'Donovan 2021

Tabela 110. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *O'Donovan 2021*.

Charakterystyka	rFIX-Fc
Wiek, mediana (zakres) [lata]	44 (18; 70)
Masa ciała, mediana (zakres) [lata]	83 (56; 120)
Wzrost, mediana (zakres) [metry]	1,75 (1,63; 1,84)
BMI, mediana (zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]	27 (18; 40)
Wyjściowe stężenie czynnika IX, mediana (zakres) [IU/ml]	0,01 (0,01; 0,01)
Wyjściowy wynik HJHS, mediana (zakres) [punkty]	25 (0; 53)

### 19.2.2.3.7 Shapiro 2020

Tabela 111. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Shapiro 2020*.

Charakterystyka	dzieci < 12 lat	dzieci 12-18	Dorośli > 18 lat	łącznie
Wiek, mediana (zakres) [lata]	6 (2; 11)	16 (12; 18)	42 (19; 78)	22 (2; 78)
<b>Ciężkość hemofilii</b>				
Łagodna, n/N (%)	3/13 (23,1%)	1/12 (8,3%)	5/39 (12,8%)	9/64 (14,1%)
Umiarkowana, n/N (%)	3/13 (23,1%)	5/12 (41,7%)	9/39 (23,1%)	17/64 (26,6%)
Ciężka, n/N (%)	7/13 (53,8%)	6/12 (50,0%)	25/39 (64,1%)	38/64 (59,4%)
<b>Rasa</b>				
Biała, n/N (%)	13/13 (100,0%)	10/12 (83,3%)	27/39 (69,2%)	50/64 (78,1%)
Czarna, n/N (%)	0/13 (0,0%)	1/12 (8,3%)	5/39 (12,8%)	6/64 (9,4%)
Azjatycka, n/N (%)	0/13 (0,0%)	1/12 (8,3%)	2/39 (5,1%)	3/64 (4,7%)
Inna, n/N (%)	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	1/39 (2,6%)	1/64 (1,6%)
Nieznana, n/N (%)	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	4/39 (10,3%)	4/64 (6,3%)
<b>Zmiany genotypu F9</b>				
Mutacje zmiany sensu, n/N (%)	10/13 (76,9%)	7/12 (58,3%)	14/39 (35,9%)	31/64 (48,4%)

Charakterystyka	dzieci < 12 lat	dzieci 12-18	Dorośli > 18 lat	łącznie
Mutacje "nonsense", n/N (%)	2/13 (15,4%)	2/12 (16,7%)	4/39 (10,3%)	8/64 (12,5%)
Mutacje zmiany ramki odczytu, n/N (%)	0/13 (0,0%)	1/12 (8,3%)	0/39 (0,0%)	1/64 (1,6%)
Zmiany w miejscu podziału ("splice"), n/N (%)	0/13 (0,0%)	1/12 (8,3%)	3/39 (7,7%)	4/64 (6,3%)
Małe delecje, n/N (%)	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	2/39 (5,1%)	2/64 (3,1%)
Częściowe delecje genu, n/N (%)	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	1/39 (2,6%)	1/64 (1,6%)
Nieznane, n/N (%)	1/13 (7,7%)	1/12 (8,3%)	8/39 (20,5%)	10/64 (15,6%)
Inne, n/N (%)	0/13 (0,0%)	1/12 (8,3%)	10/39 (25,6%)	11/64 (17,2%)
<b>Choroby współistniejące</b>				
Artropatie związane z hemofilią, n/N (%)	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	20/39 (51,3%)	20/64 (31,3%)
Wirusowe zapalenie wątroby typu C, n/N (%)	0/13 (0,0%)	0/12 (0,0%)	17/39 (43,6%)	17/64 (26,6%)
<b>Wcześniejsze leczenie czynnikiem IX</b>				
Doraźne podanie, n/N (%)	6/13 (46,2%)	6/12 (50,0%)	17/39 (43,6%)	29/64 (45,3%)
Profilaktyka, n/N (%)	6/13 (46,2%)	6/12 (50,0%)	22/39 (56,4%)	34/64 (53,1%)
Brak danych, n/N (%)	1/13 (7,7%)	0/12 (0,0%)	0/39 (0,0%)	1/64 (1,6%)
<b>Leczenie stosowane w momencie analizy rekordu pacjenta</b>				
Podanie doraźne, n/N (%)	4/13 (30,8%)	3/12 (25,0%)	3/39 (7,7%)	10/64 (15,6%)
Profilaktyka, n/N (%)	9/13 (69,2%)	9/12 (75,0%)	36/39 (92,3%)	54/64 (84,4%)

### 19.2.2.3.8 Shapiro 2012

Tabela 112. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Shapiro 2012*.

Charakterystyka	rFIX-Fc 50 (N = 5)	rFIX-Fc 100 (N = 5)
Wiek, średnia (SD)	43,4 (bd.)	30,8 (bd.)
Wiek, mediana (zakres)	bd. (18; 76)	bd. (20; 55)

Charakterystyka	rFIX-Fc 50 (N = 5)	rFIX-Fc 100 (N = 5)
Masa ciała, średnia (SD)	70,2 (bd.)	93,4 (bd.)
Masa ciała, mediana (zakres)	bd. (55; 86)	bd. (69; 130)
<b>Rasa</b>		
Biała, n/N (%)	3/5 (60,0%)	4/5 (80,0%)
Czarna, n/N (%)	1/5 (20,0%)	1/5 (20,0%)
Azjatycka, n/N (%)	1/5 (20,0%)	0/5 (0,0%)

### 19.2.2.3.9 Shrestha 2021

Tabela 113. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Shrestha 2021*.

Charakterystyka	Dzieci 6-17 lat (N = 36)	Dorośli 18-35 lat (N = 29)
Wiek, średnia (SD)	13,1 (2,8)	26,6 (3,6)
BMI, średnia (SD)	20,1 (2,7)	25,4 (2,5)
Obecność jakichkolwiek schorzeń towarzyszących, n/N (%)	2/36 (5,6%)	6/29 (20,7%)
Obecność stawów docelowych, n/N (%)	14/36 (38,9%)	17/29 (58,6%)
Obecność problemów ze stawami, n/N (%)	14/36 (38,9%)	17/29 (58,6%)
Liczba dni profilaktyki w latach 2014-2015, mediana (zakres) [dni]	729 (bd.)	707 (bd.)
Liczba krwawień w miesiącu, średnia (SD)	0,2 (0,1)	0,2 (0,2)
Wyjściowa roczna liczba dużych krwawień, średnia (SD)	0,3 (0,6)	0,2 (0,4)
Wyjściowa roczna liczba krwawień ogółem, średnia (SD)	2,1 (1,7)	1,9 (2,3)
Wyjściowa roczna liczba spontanicznych krwawień, średnia (SD)	0,8 (1)	1,1 (2,3)
<b>Rasa lub grupa etniczna</b>		
Biała, n/N (%)	25/36 (69,4%)	21/29 (72,4%)
Inna, n/N (%)	11/36 (30,6%)	8/29 (27,6%)
<b>Stopień wykształcenia pacjenta/opiekuna</b>		
< 4 lat studiów (college), n/N (%)	14/36 (38,9%)	9/29 (31,0%)

Charakterystyka	Dzieci 6-17 lat (N = 36)	Dorośli 18-35 lat (N = 29)
4 lata studiów (college) lub więcej, n/N (%)	13/36 (36,1%)	20/29 (69,0%)
Nieznany, n/N (%)	9/36 (25,0%)	0/29 (0,0%)
<b>Status zatrudnienia pacjenta/opiekuna</b>		
Zatrudniony (pełny etat/częściowy/inne), n/N (%)	19/36 (52,8%)	27/29 (93,1%)
Niezatrudniony, n/N (%)	9/36 (25,0%)	2/29 (6,9%)
Nieznany, n/N (%)	8/36 (22,2%)	0/29 (0,0%)
<b>Wynik oceny fizycznego funkcjonowania/ocena zakresu ruchowego</b>		
Poprawa/stabilizacja, n/N (%)	36/36 (100,0%)	29/29 (100,0%)
Pogorszenie, n/N (%)	0/36 (0,0%)	0/29 (0,0%)
Nieznany, n/N (%)	0/36 (0,0%)	0/29 (0,0%)

### 19.2.2.3.10 Sun 2021

Tabela 114. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie Sun 2021.

Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 32)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	38 (bd.) IQR: 19; 53
Pacjenci pediatryczni, n/N (%)	8/32 (25,0%)
BMI, mediana (zakres)	25 (bd.) IQR: 19,6; 28,3
Wyjściowa tygodniowa dawka profilaktyczna SHL, mediana (zakres) [IU/kg]	97 (bd.) IQR: 60; 125
<b>Grupa etniczna</b>	
Kaukazka, n/N (%)	19/32 (59,4%)
Azjatycka, n/N (%)	4/32 (12,5%)
Bliski wschód, n/N (%)	2/32 (6,3%)
Czarna, n/N (%)	0/32 (0,0%)
Inna, n/N (%)	7/32 (21,9%)
<b>Ciężka hemofilia</b>	
Dorośli, n/N (%)	14/24 (58,3%)

Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 32)
Dzieci, n/N (%)	4/8 (50,0%)
<b>Profilaktyka w momencie włączenia do badania</b>	
Dorośli, n/N (%)	20/24 (83,3%)
Dzieci, n/N (%)	6/8 (75,0%)
<b>Inhibitory w wywiadzie</b>	
Dorośli, n/N (%)	0/24 (0,0%)
Dzieci, n/N (%)	0/8 (0,0%)
<b>Liczba stawów z przewlekłymi zmianami patologicznymi</b>	
Dorośli, n/N (%)	/24 ()
Dorośli, mediana (zakres)	2 (bd.) IQR: 1; 4
Dzieci, n/N (%)	/8 ()
Dzieci, mediana (zakres)	0 (bd.) IQR: 0; 0
<b>Wyniki HJHS</b>	
Dorośli, n/N (%)	/10 ()
Dorośli, mediana (zakres)	24 (bd.) IQR: 12; 34
Dzieci, n/N (%)	/5 ()
Dzieci, mediana (zakres)	3 (bd.) IQR: 3; 6
<b>Obecność stawów docelowych</b>	
Dorośli, n/N (%)	7/24 (29,2%)
Dzieci, n/N (%)	0/8 (0,0%)
<b>Wyjściowe ABR w ciągu roku przed badaniem</b>	
Dorośli, średnia (SD)	7,9 (12,2)
Dorośli, mediana (zakres)	3,5 (0; 44) IQR: 0,8; 8
Dzieci, średnia (SD)	1,3 (1,5)
Dzieci, mediana (zakres)	1 (0; 4) IQR: 0,3; 1,8

Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 32)
<b>Wyjściowe ABR do stawów w ciągu roku przed badaniem</b>	
Dorośli, średnia (SD)	6,1 (12)
Dorośli, mediana (zakres)	1 (0; 42) IQR: 0; 4
Dzieci, średnia (SD)	0,2 (0,4)
Dzieci, mediana (zakres)	0 (0; 1) IQR: 0; 0

### 19.2.2.3.11 Traets 2020

Tabela 115. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Traets 2020*.

Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 15)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	39 (bd.) IQR: 17; 51
Chorzy < 18 lat, n/N (%)	5/15 (33,3%)
Grupa krwi 0, n/N (%)	8/15 (53,3%)

### 19.2.2.3.12 Wang 2018

Sposób prezentacji danych w badaniu *Wang 2018* uniemożliwił przedstawienie szczegółowej charakterystyki opisywanej populacji. W przypadku tego badania wiadomo, że preparat rFIX-Fc otrzymało 12 osób w wieku do 18 r.ż. Ogółem, w całej badanej populacji mediana wieku wyniosła 15,7 (zakres: 13-18) lat wśród dzieci 13-18 lat, 8,5 (7-12) lat wśród dzieci 7-12 lat, 4,8 (3-6) lat w grupie dzieci 3-6 lat oraz 2,0 (2-2) lat w grupie dzieci 0-2 lat.

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

W tabeli poniżej podsumowano procedury zastosowane w badaniach oceniających preparat rFIX-Fc, które zostały wykorzystane w zestawieniu wyników z rFIX-FP.

Tabela 116. Podsumowanie procedur zastosowanych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w ocenie rFIX-Fc.

Badanie	Charakterystyka zastosowanej procedury
<i>B-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjentów przydzielono do 4 grup leczenia</li> <li>▪ Grupa 1: cotygodniowa profilaktyka dawką 50 IU/kg rFIX-Fc, z możliwością dostosowania dawki w razie konieczności</li> <li>▪ Grupa 2: profilaktyka z dopasowanym czasem podawania leku, początkowo podawano 100 IU/kg rFIX-Fc co 10 dni, z możliwością dopasowania tego odstępu w miarę konieczności</li> <li>▪ Grupa 3: jedynie podanie doraźne w dawce 20-100 IU/kg rFIX-Fc (nie uwzględniono tej grupy w niniejszej analizie)</li> <li>▪ Grupa 4: jedynie leczenie okołoperacyjne (nie uwzględniono tej grupy w niniejszej analizie)</li> </ul>
<i>Brennan 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ Pacjenci otrzymujących preparat Alprolix (rFIX-Fc) otrzymywali jedną dawkę na tydzień</li> <li>▪ Mediana stosowanej dawki wyniosła 50 IU/kg (IQR: 46,7; 57,6)</li> </ul>
<i>Keepanasseril 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ W badaniu nie podano bezpośrednio informacji o dawkowaniu leku oraz częstotliwości podawania (podano że po zmianie terapii mediana tygodniowej dawki leku wyniosła 53 [IQR: 48; 60] IU/kg/tydzień)</li> </ul>
<i>O'Donovan 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ Wśród 28 pacjentów otrzymujących rFIX-Fc po zmianie schematu leczenia z krótko działającego preparatu stosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u 22 chorych podanie cotygodniowe, mediana dawki 55 IU/kg</li> <li>• u 1 chorego podanie co 10 dni, dawka 93 IU/kg</li> <li>• u 4 chorych podanie co 14 dni, mediana dawki 98 IU/kg</li> <li>• u 1 chorego podanie 2 dawek w tygodniu</li> </ul> </li> </ul>
<i>PARADIGM 7</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w badaniu oceniano farmakokinetykę rFIX-Fc oraz N9-GP (interwencja nie uwzględniana w niniejszej analizie) po pojedynczym podaniu preparatu</li> <li>▪ farmakokinetykę oceniano po okresie wymywania przynajmniej 4 dni, w 10-dniowych sesjach, składających się z 8 wizyt</li> <li>▪ badanie było randomizowaną próbą typu <i>cross-over</i> – w pierwszym okresie chorych przydzielono losowo do pojedynczej dawki rFIX-Fc lub N9-GP, a następnie po okresie oceny i wymywania pacjentom podawano kolejną dawkę leku, którego wcześniej nie otrzymali</li> <li>▪ preparaty podawano w dawce 50 IU/kg</li> </ul>
<i>Shapiro 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w badaniu oceniano bezpieczeństwo podania rFIX-Fc w dawce 1, 5, 12,5 oraz 25 IU/kg u pojedynczych pacjentów (grupy nie uwzględnione w niniejszej analizie)</li> <li>▪ oceniano również parametry farmakokinetyczne po podaniu 25 IU/kg (nie oceniane w niniejszej analizie), 50 IU/kg (n = 5) oraz 100 IU/kg (n = 5) preparatu rFIX-Fc</li> </ul>
<i>Shapiro 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ Nie przedstawiono bezpośrednio informacji odnośnie dawki otrzymywanej przez pacjenta oraz częstotliwości podawania (mediana tygodniowej dawki dla pierwsze infuzji leku wyniosła 50 IU/kg, dla ostatniej – 52 IU/kg)</li> </ul>
<i>Shrestha 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> </ul>



Badanie	Charakterystyka zastosowanej procedury
Sun 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie dawkowania oraz częstości podawania preparatu rFIX-Fc u ocenianych pacjentów</li> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ W badaniu oceniono pacjentów przechodzących z leczenia profilaktycznego o standardowym czasie działania, na leczenie o wydłużonym czasie działania (oceniano również czynnik VIII krzepnięcia krwi – wyniki dla tego preparatu nie były przedmiotem niniejszej oceny)</li> <li>▪ W badaniu nie podano bezpośredniej informacji o dawkowaniu leku oraz częstości podawania (podano że po zmianie terapii mediana tygodniowej dawki leku w populacji dzieci wyniosła 85 IU/kg [IQR: 72; 96], natomiast w populacji dorosłych 66 IU/kg [IQR: 45; 87])</li> </ul>
Traets 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ Oceniano przejście chorych z hemofilią A lub B na długodziałające leki (ocena populacji z hemofilią A nie była prowadzona w ramach niniejszego raportu), i mediana dawki rFIX-Fc wśród chorych z hemofilią B (n = 15) wyniosła 36 (IQR: 16; 60) IU/kg</li> </ul>
Wang 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪</li> </ul>

Badania *Brennan 2020*, *Keepanasseril 2017*, *O'Donovan 2021*, *Shapiro 2020*, *Shrestha 2021*, *Sun 2021* oraz *Traets 2020* były próbami nieinterwencyjnymi, w których oceniano dane pacjentów leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, dostępne w bazach danych informacji medycznych danych ośrodków lub w rejestrach pacjentów, w związku z czym nie stosowano z góry określonego schematu leczenia. W badaniach tych na ogół przedstawiono jednak mediany stosowanej dawki leku, które wskazywały że najczęściej stosowano dawkowanie w zakresie 50-100 IU/kg.

W badaniu *B-LONG* pacjentów oceniano w ramach 4 grup leczenia, ale tylko dwie (oznaczone w niniejszej analizie jako grupa 1 oraz grupa 2) oceniały preparat rFIX-Fc stosowany w ramach leczenia profilaktycznego: w pierwszej prowadzono leczenie z ustaloną częstotliwością 1 podania na tydzień, z dawką 50 IU/kg, która mogła być modyfikowana w razie konieczności, natomiast w drugiej grupie stosowano ustaloną dawkę 100 IU/kg, podawaną początkowo co 10 dni i odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek profilaktyczny mógł być modyfikowany.

W badaniach *PARADIGM 7* oraz *Shapiro 2012* oceniano parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki leku – w pierwszej z nich po podaniu preparatu rFIX-Fc w dawce 50 IU/kg, natomiast w drugiej po podaniu 25, 50 oraz 100 IU/kg, przy czym w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla standardowo stosowanych dawek 50 oraz 100 IU/kg.

## 19.2.4 Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej analizowanych badań

Z uwagi na dużą liczbę badań oceniających preparat rFIX-Fc, podsumowanie wyników poszczególnych badań przedstawiono tabelarycznie w rozdziałach poniżej, natomiast wybrane wyniki, które mogły zostać zestawione i porównane z preparatem Idelvion (rFIX-FP) zostały dokładnie opisane i przedyskutowane w rozdziałach poświęconych zestawieniu obu preparatów.

### 19.2.4.1 B-LONG

Tabela 117. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie B-LONG.

Oceniane ramię	Szczegóły oceny	Wynik
<b>ABR</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 3,12 95% CI: 2,46; 3,95
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 2,40 95% CI: 1,67; 3,47
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 3,00 95% CI: 1,00; 4,40
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 1,40 95% CI: 0,00; 3,40
<b>ABR, spontaniczne</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 1,00 95% CI: 0,00; 2,20
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 0,90 95% CI: 0,00; 2,30
<b>ABR, pourazowe</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 1,00 95% CI: 0,00; 2,10
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 0,80
<b>ABR do stawów</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 1,10 95% CI: 0,00; 4,00
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 0,40 95% CI: 0,00; 3,20

Oceniane ramię	Szczegóły oceny	Wynik
<b>ABR do stawów, spontaniczne</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 1,00 95% CI: 0,00; 2,10
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 1,70
<b>ABR do stawów, pourazowe</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 1,10
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 0,00
<b>ABR do mięśni</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 1,00
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 0,00
<b>ABR do mięśni, spontaniczne</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 0,00
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 0,00
<b>ABR do mięśni, pourazowe</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 0,00
rFIX-Fc (grupa 2)	dopasowana profilaktyka ( <i>interval-adjusted</i> )	Średnia: 0,00 95% CI: 0,00; 0,00
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki [IU/kg/tydzień]</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	Ogółem	Mediana: 45,20 Zakres: 25,00; 74,30
rFIX-Fc (grupa 1)	Ostatnie 6 miesięcy badania	Mediana: 40,70 Zakres: 21,30; 82,70
rFIX-Fc (grupa 1)	Ostatnie 3 miesiące badania	Mediana: 40,50 Zakres: 16,70; 87,60
<b>Odsetek krwawień zatrzymywanych 1 iniekcją</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	n/N (%): 575/636 (90,4%)

Oceniane ramię	Szczegóły oceny	Wynik
<b>Odsetek krwawień zatrzymywanych 2 iniekcjami</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	n/N (%): 44/636 (6,9%)
<b>Odsetek krwawień zatrzymywanych 3 iniekcjami</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	cotygodniowa profilaktyka	n/N (%): 17/636 (2,7%)
<b>Dawka potrzebna do zatrzymania krwawienia [IU/kg]</b>		
rFIX-Fc (grupa 1)	ocena dawki pojedynczej iniekcji	Mediana: 46,07 IQR: 32,86; 57,03
<b>Ocena parametrów farmakokinetycznych (n = 22)</b>		
t <sub>1/2</sub> [h]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia: 82,10</li> <li>▪ 95% CI: 71,40; 94,50</li> </ul>	
IR [(IU/dl)/(IU/kg)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia: 0,92</li> <li>▪ 95% CI: 0,77; 1,10</li> </ul>	
CL [ml/h/kg]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia: 3,20</li> <li>▪ 95% CI: 2,80; 3,60</li> </ul>	
AUC/dawkę [(IU*h/dl)/(IU/kg)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia: 31,30</li> <li>▪ 95% CI: 27,90; 35,20</li> </ul>	
MRT [h]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia: 98,60</li> <li>▪ 95% CI: 88,20; 110,30</li> </ul>	
V <sub>ss</sub> [ml/kg]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia: 314,80</li> <li>▪ 95% CI: 277,80; 356,80</li> </ul>	
Czas do 1 IU/dl powyżej baseline [dni]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia: 11,20</li> <li>▪ 95% CI: 10,20; 12,40</li> </ul>	
Czas do 3 IU/dl powyżej baseline [dni]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia: 5,80</li> <li>▪ 95% CI: 5,10; 6,60</li> </ul>	

### 19.2.4.2 B-YOND

Tabela 118. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *B-YOND*.

Oceniane ramię	Populacja	Stosowana profilaktyka	Wynik oceny
<b>ABR</b>			
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	WP	mediana: 2,30 IQR: 0,40; 5,20
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	IP	mediana: 1,90 IQR: 0,80; 4,00

Oceniane ramię	Populacja	Stosowana profilaktyka	Wynik oceny
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	MP	mediana: 2,90 IQR: 1,10; 5,40
<b>ABR, spontaniczne</b>			
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,90 IQR: 0,00; 3,00
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	IP	mediana: 0,70 IQR: 0,20; 1,90
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	MP	mediana: 0,40 IQR: 0,00; 2,00
<b>ABR, pourazowe</b>			
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,50 IQR: 0,00; 1,90
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	IP	mediana: 0,50 IQR: 0,00; 1,60
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	MP	mediana: 1,10 IQR: 0,30; 2,90
<b>ABR, krwotok do stawu</b>			
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,70 IQR: 0,00; 3,60
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	IP	mediana: 1,60 IQR: 0,40; 3,60
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	MP	mediana: 1,50 IQR: 0,40; 2,90
<b>ABR, krwotok do stawu spontaniczny</b>			
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	WP	mediana: 0,40 IQR: 0,00; 2,30
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	IP	mediana: 0,40 IQR: 0,00; 1,40
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	MP	mediana: 0,30 IQR: 0,00; 1,40
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki [IU/kg/tydzień]</b>			
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	WP	mediana: 48,50 IQR: 39,90; 61,10
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	IP	mediana: 50,80 IQR: 47,30; 70,10
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	MP	mediana: 68,20

Oceniane ramię	Populacja	Stosowana profilaktyka	Wynik oceny
			IQR: 43,80; 100,10
<b>Odstęp pomiędzy dawkami [dni]</b>			
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	WP	mediana: 7,00 IQR: 7,00; 7,00
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	IP	mediana: 13,60 IQR: 10,00; 14,00
rFIX-Fc	≥ 12 lat ( <i>B-LONG</i> )	MP	mediana: 6,60 IQR: 4,40; 7,00

WP – cotygodniowa profilaktyka, IP – indywidualna profilaktyka, MP – zmodyfikowana profilaktyka.

### 19.2.4.3 Brennan 2020

Tabela 119. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Brennan 2020*.

Oceniane ramię	Wynik
<b>ABR</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 2,00 IQR: 0,00; 4,00
<b>Liczba chorych bez krwawienia</b>	
rFIX-Fc	n/N (%): 29/62 (46%)
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 50,00 IQR: 45,00; 55,60

### 19.2.4.4 Keepanasseril 2017

Tabela 120. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Keepanasseril 2017*.

Oceniane ramię	Wyniki
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 53,00 IQR: 48,00; 60,00 Zakres: 42-94
rFIX	Mediana: 105,00 IQR: 64,00; 146,00 Zakres: 46-235

## 19.2.4.5 O'Donovan 2021

Tabela 121. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie O'Donovan 2021.

Oceniane ramię	Szczegóły oceny	Wynik
<b>ABR</b>		
rFIX-Fc	0-12 miesięcy	Mediana: 2,00 Zakres: 0,00; 11,00
rFIX-Fc	12-24 miesięcy	Mediana: 2,00 Zakres: 0,00; 17,00
rFIX-Fc	w ciągu 24 miesięcy	Mediana: 1,80 Zakres: 0,00; 13,50
rFIX	Ogółem	Mediana: 3,50 Zakres: 0,00; 17,00
<b>ABR do stawów</b>		
rFIX-Fc	0-12 miesięcy	Mediana: 2,00 Zakres: 0,00; 8,00
rFIX-Fc	12-24 miesięcy	Mediana: 1,00 Zakres: 0,00; 11,00
rFIX-Fc	w ciągu 24 miesięcy	Mediana: 1,50 Zakres: 0,00; 7,50
rFIX	Ogółem	Mediana: 1,80 Zakres: 0,00; 13,00
<b>Liczba chorych bez krwawienia</b>		
rFIX-Fc	0-12 miesięcy	n/N (%): 4/28 (14%)
rFIX-Fc	12-24 miesięcy	n/N (%): 5/28 (18%)
rFIX-Fc	w ciągu 24 miesięcy	n/N (%): 1/28 (4%)
rFIX	Ogółem	n/N (%): 1/23 (4%)
<b>Liczba chorych bez krwawienia do stawów</b>		
rFIX-Fc	0-12 miesięcy	n/N (%): 9/28 (32%)
rFIX-Fc	12-24 miesięcy	n/N (%): 11/28 (39%)
rFIX-Fc	w ciągu 24 miesięcy	n/N (%): 6/28 (21%)
rFIX	Ogółem	n/N (%): 4/20 (20%)

Oceniane ramię	Szczegóły oceny	Wynik
<b>Odsetek krwawień zatrzymywanych 1 iniekcją</b>		
rFIX-Fc	Ogółem	n/N (%): 130*/176 (74%)
rFIX	Ogółem	n/N (%): 206*/268 (77%)
<b>Odsetek krwawień zatrzymywanych 2 iniekcjami</b>		
rFIX-Fc	Ogółem	n/N (%): 28*/176 (16%)
rFIX	Ogółem	n/N (%): 32*/268 (12%)
<b>Pierwsza dawka potrzebna do zatrzymania krwawienia</b>		
rFIX-Fc	Ogółem	Mediana: 59,00 Zakres: 19,00; 120,00
rFIX	Ogółem	Mediana: 66,00 Zakres: 25,00; 139,00
<b>Dawka potrzebna do zatrzymania krwawienia</b>		
rFIX-Fc	Ogółem	Mediana: 74,00 Zakres: 19,00; 909,00
rFIX	Ogółem	Mediana: 72,00 Zakres: 25,00; 1084,00
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki</b>		
rFIX-Fc	Ogółem	Mediana: 57,00 Zakres: 40,00; 86,00
rFIX	Ogółem	Mediana: 79,00 Zakres: 44,00; 210,00

#### 19.2.4.6 PARADIGM 7

Tabela 122. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *PARADIGM 7*.

Oceniane ramię	Szczegóły oceny	Wynik
<b>AUC [IU*h/ml]</b>		
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay	Średnia: 22,00 SD: 23,70
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), chromogenic assay	Średnia: 27,50 SD: 23,50



Oceniane ramię	Szczegóły oceny	Wynik
<b>C<sub>max</sub> [IU/ml]</b>		
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay	Średnia: 0,45 SD: 18,00
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), chromogenic assay	Średnia: 0,56 SD: 17,60
<b>t<sub>½</sub> [h]</b>		
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay	Średnia: 84,90 SD: 12,70
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), chromogenic assay	Średnia: 85,80 SD: 16,80
<b>IR [(IU/ml)/(IU/kg)]</b>		
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay	Średnia: 0,008 SD: 18,80
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), chromogenic assay	Średnia: 0,01 SD: 20,30
<b>CL [ml/h/kg]</b>		
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay	Średnia: 2,25 SD: 25,10
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), chromogenic assay	Średnia: 1,78 SD: 25,80
<b>C 168h [IU/ml]</b>		
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay	Średnia: 0,03 SD: 31,20
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), chromogenic assay	Średnia: 0,04 SD: 29,70
<b>C 240h [IU/ml]</b>		
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay	Średnia: 0,019 SD: 32,10
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), chromogenic assay	Średnia: 0,024 SD: 34,30
<b>V<sub>ss</sub> [ml/kg]</b>		
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay	Średnia: 213,70 SD: 23,70
rFIX-Fc	średnia geometryczna (CV), chromogenic assay	Średnia: 172,70 SD: 30,20

## 19.2.4.7 Shapiro 2012

Tabela 123. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Shapiro 2012*.

Oceniane ramię	Szczegóły oceny	Wynik
<b>C max [IU/dl]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 47,50 SD: 12,90
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 98,50 SD: 7,84
<b>AUC [IU*h/dl]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 1700,00 SD: 548,00
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 4020,00 SD: 986,00
<b>CL [ml/h/kg]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 3,44 SD: 0,833
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 2,84 SD: 0,657
<b>Vss [ml/kg]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 262,00 SD: 54,20
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 183,00 SD: 27,90
<b>MRT [h]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 77,00 SD: 6,80
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 65,90 SD: 10,30
<b>t 1/2 (dystrybucja) [h]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 3,31 SD: 3,13
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 10,30 SD: 5,64

Oceniane ramię	Szczegóły oceny	Wynik
<b>t 1/2 (eliminacja) [h]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 57,60 SD: 8,27
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 56,50 SD: 14,10
<b>IR [(IU/dl)/(IU/kg)]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 0,87 SD: 0,214
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 1,02 SD: 0,113
<b>C 168h [IU/dl]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 2,47 SD: 0,911
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 4,65 SD: 1,73
<b>Czas do aktywności 1% powyżej baseline [dni]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 10,10 SD: 1,58
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 12,30 SD: 2,49
<b>Czas do aktywności 3% powyżej baseline [dni]</b>		
rFIX-Fc	dawka 50 IU/kg	Średnia: 6,28 SD: 1,11
rFIX-Fc	dawka 100 IU/kg	Średnia: 8,53 SD: 1,58

#### 19.2.4.8 Shapiro 2020

Tabela 124. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Shapiro 2020*.

Oceniane ramię	Populacja	Szczegóły oceny	Wyniki
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki</b>			
rFIX-Fc	ogółem	pierwsze podanie	Mediana: 50,00 IQR: 50,00; 70,00
rFIX-Fc	ogółem	ostatnie podanie	Mediana: 52,00 IQR: 50,00; 76,00

Oceniane ramię	Populacja	Szczegóły oceny	Wyniki
rFIX	ogółem	ogółem	Mediana: 116,00 IQR: 90,00; 189,00
rFIX-Fc	ciężka hemofilia	pierwsze podanie	Mediana: 53,50 IQR: 50,00; 70,00
rFIX-Fc	ciężka hemofilia	ostatnie podanie	Mediana: 55,00 IQR: 50,00; 87,00
rFIX	ciężka hemofilia	ogółem	Mediana: 100,00 IQR: 80,00; 198,00
rFIX-Fc	umiarkowana hemofilia	pierwsze podanie	Mediana: 55,00 IQR: 40,00; 100,00
rFIX-Fc	umiarkowana hemofilia	ostatnie podanie	Mediana: 57,00 IQR: 35,00; 60,00
rFIX	umiarkowana hemofilia	ogółem	Mediana: 116,00 IQR: 111,00; 242,00
rFIX-Fc	łagodna hemofilia	pierwsze podanie	Mediana: 50,00 IQR: 45,00; 50,00
rFIX-Fc	łagodna hemofilia	ostatnie podanie	Mediana: 47,00 IQR: 40,00; 50,00
rFIX	łagodna hemofilia	ogółem	Mediana: 136,00 IQR: 105,00; 150,00
<b>ABR, spontaniczne</b>			
rFIX-Fc	ciężka hemofilia	ogółem	Mediana: 0,60 IQR: 0,00; 1,80
rFIX	ciężka hemofilia	ogółem	Mediana: 1,10 IQR: 0,00; 6,90
rFIX-Fc	umiarkowana hemofilia	ogółem	Mediana: 0,40 IQR: 0,00; 0,70
rFIX	umiarkowana hemofilia	ogółem	Mediana: 0,60 IQR: 0,00; 3,20
<b>ABR do stawów</b>			
rFIX-Fc	ciężka hemofilia	ogółem	Mediana: 0,90 IQR: 0,30; 2,10
rFIX	ciężka hemofilia	ogółem	Mediana: 2,00 IQR: 0,70; 4,10
rFIX-Fc	umiarkowana hemofilia	ogółem	Mediana: 1,60 IQR: 1,10; 2,50
rFIX	umiarkowana hemofilia	ogółem	Mediana: 3,30 IQR: 2,30; 5,90

Oceniane ramię	Populacja	Szczegóły oceny	Wyniki
<b>ABR</b>			
rFIX-Fc	ciężka hemofilia	chorzy z dostępnymi wynikami z przed zmiany terapii	Mediana: 1,10 IQR: 0,70; 3,90
rFIX	ciężka hemofilia	chorzy z dostępnymi wynikami z przed zmiany terapii	Mediana: 4,50 IQR: 1,40; 9,10
rFIX-Fc	umiarkowana hemofilia	chorzy z dostępnymi wynikami z przed zmiany terapii	Mediana: 3,30 IQR: 3,00; 4,20
rFIX	umiarkowana hemofilia	chorzy z dostępnymi wynikami z przed zmiany terapii	Mediana: 6,90 IQR: 5,00; 8,10
rFIX-Fc	ciężka hemofilia, ogółem	ogółem	Mediana: 1,20
rFIX-Fc	umiarkowana hemofilia, ogółem	ogółem	Mediana: 3,20
rFIX-Fc	łagodna hemofilia, ogółem	ogółem	Mediana: 1,50

#### 19.2.4.9 Shrestha 2021

Tabela 125. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Shrestha 2021*.

Oceniane ramię	Populacja	Szczegóły oceny	Wyniki
<b>ABR</b>			
rFIX-Fc	dzieci 6-17 lat	roczna ocena (2014 r., base-line period)	Średnia: 2,10
rFIX-Fc	dorośli 18-35 lat	roczna ocena (2014 r., base-line period)	Średnia: 1,90
rFIX	dzieci 6-17 lat	roczna ocena (2014 r., base-line period)	Średnia: 1,90
rFIX	dorośli 18-35 lat	roczna ocena (2014 r., base-line period)	Średnia: 3,10
rFIX-Fc	dzieci 6-17 lat	roczna ocena (2015 r., study period)	Średnia: 1,60
rFIX-Fc	dorośli 18-35 lat	roczna ocena (2015 r., study period)	Średnia: 1,30
rFIX	dzieci 6-17 lat	roczna ocena (2015 r., study period)	Średnia: 1,50
rFIX	dorośli 18-35 lat	roczna ocena (2015 r., study period)	Średnia: 2,20

Oceniane ramię	Populacja	Szczegóły oceny	Wyniki
<b>ABR, spontaniczne</b>			
rFIX-Fc	dzieci 6-17 lat	roczna ocena (2014 r., base-line period)	Średnia: 0,80
rFIX-Fc	dorośli 18-35 lat	roczna ocena (2014 r., base-line period)	Średnia: 1,10
rFIX	dzieci 6-17 lat	roczna ocena (2014 r., base-line period)	Średnia: 0,80
rFIX	dorośli 18-35 lat	roczna ocena (2014 r., base-line period)	Średnia: 1,70
rFIX-Fc	dzieci 6-17 lat	roczna ocena (2015 r., study period)	Średnia: 0,80
rFIX-Fc	dorośli 18-35 lat	roczna ocena (2015 r., study period)	Średnia: 0,50
rFIX	dzieci 6-17 lat	roczna ocena (2015 r., study period)	Średnia: 0,60
rFIX	dorośli 18-35 lat	roczna ocena (2015 r., study period)	Średnia: 1,40

#### 19.2.4.10Sun 2021

Tabela 126. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie Sun 2021.

Oceniane ramię	Populacja	Wyniki
<b>ABR</b>		
rFIX-Fc	dzieci <= 18 lat	Średnia: 0,30 SD: 0,30 Mediana: 0,50 IQR: 0,10; 0,50
rFIX-Fc	dorośli	Średnia: 9,30 SD: 16,70 Mediana: 3,80 IQR: 1,60; 5,60
rFIX	dzieci <= 18 lat	Średnia: 1,30 SD: 1,50 Mediana: 1,00 IQR: 0,20; 1,70
rFIX	dorośli	Średnia: 8,00 SD: 12,30 Mediana: 3,50 IQR: 0,80; 8,00

Oceniane ramię	Populacja	Wyniki
<b>ABR do stawów</b>		
rFIX-Fc	dzieci <= 18 lat	Średnia: 0,20 SD: 0,30 Mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,30
rFIX-Fc	dorośli	Średnia: 5,00 SD: 13,40 Mediana: 0,60 IQR: 0,40; 1,80
rFIX	dzieci <= 18 lat	Średnia: 0,30 SD: 0,60 Mediana: 0,00 IQR: 0,00; 0,50
rFIX	dorośli	Średnia: 4,40 SD: 8,80 Mediana: 1,00 IQR: 0,00; 4,00
<b>Roczne zużycie leku</b>		
rFIX-Fc	dzieci <= 18 lat	Średnia: 3091,00 SD: 493,00 Mediana: 3300,00 IQR: 2781,00; 3387,00
rFIX-Fc	dorośli	Średnia: 3582,00 SD: 1526,00 Mediana: 3326,00 IQR: 2712,00; 4125,00
rFIX	dzieci <= 18 lat	Średnia: 3756,00 SD: 1162,00 Mediana: 3925,00 IQR: 3326,00; 4508,00
rFIX	dorośli	Średnia: 4551,00 SD: 2296,00 Mediana: 3914,00 IQR: 2647,00; 6086,00
<b>Liczba chorych bez krwawienia</b>		
rFIX-Fc	dzieci <= 18 lat	n/N (%): 4/6 (67%)
rFIX-Fc	dorośli	n/N (%): 13/18 (72%)
rFIX	dzieci <= 18 lat	n/N (%): 4/6 (67%)

Oceniane ramię	Populacja	Wyniki
rFIX	dorośli	n/N (%): 12/16 (75%)
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki</b>		
rFIX-Fc	ogółem	Mediana: 56,00 IQR: 45,00; 80,00
rFIX	ogółem	Mediana: 100,00 IQR: 60,00; 126,00

### 19.2.4.11 Traets 2020

Tabela 127. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Traets 2020*.

Oceniane ramię	Wyniki
<b>Dawka pojedynczego podania [IU/kg]</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 36,00 IQR: 16,00; 60,00
rFIX	Mediana: 26,00 IQR: 15,00; 36,00
<b>t<sub>½</sub> [h]</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 101,40 IQR: 78,30; 109,80
rFIX	Mediana: 38,70 IQR: 31,30; 39,30
<b>Czas do aktywności 1% powyżej baseline [dni]</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 17,40 IQR: 14,30; 21,10
rFIX	Mediana: 7,20 IQR: 6,60; 7,80
<b>AUC [IU*h/l]</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 16,40 IQR: 15,257; 19,718
rFIX	Mediana: 9,373 IQR: 7,111; 10,403
<b>CL [ml/h/kg]</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 2,48 IQR: 2,22; 3,14



Oceniane ramię	Wyniki
rFIX	Mediana: 4,84 IQR: 4,00; 5,34
<b>C max [IU/ml]</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 0,58 IQR: 0,54; 0,82
rFIX	Mediana: 0,40 IQR: 0,29; 0,48
<b>Liczba podań w tygodniu</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 1,00 IQR: 1,00; 1,00
rFIX	Mediana: 2,00 IQR: 2,00; 3,00
<b>ABR</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 2,50 IQR: 0,30; 3,60
rFIX	Mediana: 3,50 IQR: 0,80; 7,80
<b>Roczne zużycie leku [IU/kg/rok]</b>	
rFIX-Fc	Średnia: 2,182 95% CI: 1,527; 2,836
rFIX	Średnia: 3,069 95% CI: 1,768; 4,37

#### 19.2.4.12Wang 2018

Tabela 128. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie Wang 2018.

Oceniane ramię	Wyniki
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki</b>	
rFIX-Fc	Mediana: 52,00 Zakres: 47,00; 102,00
rFIX	Mediana: 100,00 Zakres: 21,00; 180,00
<b>Liczba chorych bez krwawienia</b>	
rFIX-Fc	n/N (%): 12/19 (63,1%)

## 19.2.5 Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa analizowanych badań

### 19.2.5.1 B-LONG

Tabela 129. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie B-LONG.

Ramię	Schemat leczenia	Wynik, n/N (%)
<b>AEs</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	45/63 (71,4%)
rFIX-Fc	Grupa 2	23/29 (79,3%)
<b>Zapalenie śluzówki nosa i gardła</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	13/63 (20,6%)
rFIX-Fc	Grupa 2	4/29 (13,8%)
<b>Grypa</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	5/63 (7,9%)
rFIX-Fc	Grupa 2	0/29 (0,0%)
<b>Ból stawów</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	6/63 (9,5%)
rFIX-Fc	Grupa 2	2/29 (6,9%)
<b>Zakażenia górnych dróg oddechowych</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	4/63 (6,3%)
rFIX-Fc	Grupa 2	2/29 (6,9%)
<b>Ból głowy</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	2/63 (3,2%)
rFIX-Fc	Grupa 2	2/29 (6,9%)
<b>Nadciśnienie</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	3/63 (4,8%)

Ramię	Schemat leczenia	Wynik, n/N (%)
rFIX-Fc	Grupa 2	2/29 (6,9%)
<b>Zawroty głowy</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	3/63 (4,8%)
rFIX-Fc	Grupa 2	2/29 (6,9%)
<b>Zapalenie zatok</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	3/63 (4,8%)
rFIX-Fc	Grupa 2	2/29 (6,9%)
<b>Biegunka</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	3/63 (4,8%)
rFIX-Fc	Grupa 2	1/29 (3,4%)
<b>Ból mięśni</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	2/63 (3,2%)
rFIX-Fc	Grupa 2	2/29 (6,9%)
<b>Nieżyt nosa</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	3/63 (4,8%)
rFIX-Fc	Grupa 2	1/29 (3,4%)
<b>SAEs</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	5/63 (7,9%)
rFIX-Fc	Grupa 2	4/29 (13,8%)
<b>Wytworzenie inhibitora</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	0/63 (0,0%)
rFIX-Fc	Grupa 2	0/29 (0,0%)
<b>Reakcje anafilaktyczne</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	0/63 (0,0%)
rFIX-Fc	Grupa 2	0/29 (0,0%)

Ramię	Schemat leczenia	Wynik, n/N (%)
<b>Zgony</b>		
rFIX-Fc	Grupa 1	0/63 (0,0%)
rFIX-Fc	Grupa 2	0/29 (0,0%)

### 19.2.5.2 B-YOND

Tabela 130. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie B-YOND.

Oceniana grupa	rFIX-Fc
Wytworzenie inhibitora, ogółem	0/120 (0,0%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs, ogółem	1/120 (0,8%)
Reakcje anafilaktyczne, ogółem	0/120 (0,0%)
Zgony, ogółem	0/120 (0,0%)
<b>AEs</b>	
Ogółem	110/120 (91,7%)
Uczestnicy B-LONG	84/93 (90,3%)
<b>SAEs</b>	
Ogółem	36/120 (30,0%)
Uczestnicy B-LONG	31/93 (33,3%)
<b>Ból głowy</b>	
Ogółem	18/120 (15,0%)
Uczestnicy B-LONG	15/93 (16,1%)
<b>Zapalenie śluzówki nosa i gardła</b>	
Ogółem	17/120 (14,2%)
Uczestnicy B-LONG	14/93 (15,1%)
<b>Upadek</b>	
Ogółem	16/120 (13,3%)
Uczestnicy B-LONG	7/93 (7,5%)

Oceniana grupa	rFIX-Fc
<b>Ból stawów</b>	
Ogółem	14/120 (11,7%)
Uczestnicy <i>B-LONG</i>	10/93 (10,8%)
<b>Wymioty</b>	
Ogółem	12/120 (10,0%)
Uczestnicy <i>B-LONG</i>	7/93 (7,5%)
<b>Gorączka</b>	
Ogółem	11/120 (9,2%)
Uczestnicy <i>B-LONG</i>	5/93 (5,4%)
<b>Kaszel</b>	
Ogółem	8/120 (6,7%)
Uczestnicy <i>B-LONG</i>	5/93 (5,4%)
<b>Skaleczenia</b>	
Ogółem	8/120 (6,7%)
Uczestnicy <i>B-LONG</i>	5/93 (5,4%)
<b>Alergia sezonowa</b>	
Ogółem	7/120 (5,8%)
Uczestnicy <i>B-LONG</i>	3/93 (3,2%)
<b>TRAEs</b>	
Ogółem	4/120 (3,3%)
Uczestnicy <i>B-LONG</i>	4/93 (4,3%)

### 19.2.5.3 Keepanasseril 2017

Tabela 131. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Keepanasseril 2017*.

Oceniane AEs	Wynik, n/N (%)
Wytworzenie inhibitora	0/17 (0,0%)

### 19.2.5.4 PARADIGM 7

Tabela 132. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *PARADIGM 7*.

Oceniane AEs	Wynik, n/N (%)
AEs	2/15 (13,3%)
SAEs	0/15 (0,0%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	1/15 (6,7%)
Ból łokcia	1/15 (6,7%)

### 19.2.5.5 Shapiro 2012

Tabela 133. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Shapiro 2012*.

Oceniane AEs	Wynik, n/N (%)
AEs	7/14 (50,0%)
TRAEs	1/14 (7,1%)
SAEs	2/14 (14,3%)
Reakcja alergiczna	0/14 (0,0%)

### 19.2.5.6 Shapiro 2020

Tabela 134. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Shapiro 2020*.

Oceniane AEs	Wynik, n/N (%)
Reakcja nadwrażliwości	1/64 (1,6%)

### 19.2.5.7 Sun 2021

Tabela 135. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie *Sun 2021*.

Oceniane AEs	Wynik, n/N (%)
Wytworzenie inhibitora	0/32 (0,0%)
Reakcja alergiczna	0/32 (0,0%)
SAEs	0/32 (0,0%)

## 19.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 19.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 136. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
<b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
<b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>	
2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>



Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
2.1b <sup>&amp;</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
<b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
<b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak</u> informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
<b>Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 137. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 138. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
<b>Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.</b>					
<b>2.1a.</b>	<b>2.2a.</b>	<b>2.3a.</b>	<b>2.4a.</b>	<b>2.5a.</b>	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
<b>Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.</b>					
	<b>2.6a.</b>		<b>2.7a.</b>		-
	T/PT		ND		Niskie
	N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
	N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
<b>Ostateczna ocena</b>					
<b>Ocena w części pierwszej</b>		<b>Ocena w części drugiej</b>			-
Niskie		Niskie			Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie					Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części					Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 139. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI		Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI		Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 140. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 141. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 142. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

### 19.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 143. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 19.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 144. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 19.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (Wells 2015). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 145. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
<p>1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*</li> <li>▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*</li> <li>▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</li> <li>▪ dobrani w inny sposób</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*</li> <li>▪ ustrukturyzowany wywiad*</li> <li>▪ spontaniczne raportowanie</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak*</li> <li>▪ nie</li> </ul>
Czynniki zakłócające
<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*</li> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</li> </ul>
Ocena efektów zdrowotnych
<p>1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*</li> <li>▪ łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>)*</li> <li>▪ spontaniczne zgłoszenia pacjentów</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*</li> <li>▪ nie</li> </ul> <p>3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak*</li> <li>▪ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*</li> <li>▪ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie &lt; ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</li> <li>▪ nie podano</li> </ul>

Tabela 146. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*).

### Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
  - tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
  - tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
  - brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
  - seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
  - możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
  - Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
  - pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
  - pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
  - brak opisu
3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
  - brak choroby w wywiadzie\*
  - brak opisu

### Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

### Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
  - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
  - ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
  - ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
  - spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
  - brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
  - tak\*
  - nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
  - ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
  - opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
  - różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

## 19.3.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w



następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 147. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> </ul>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)</li> </ul> <p>Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.</p>
2.	<p>Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?</p> <p><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i></p>	<p>Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:</p> <p>pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć</p> <p>strategia wyszukiwania</p> <p>kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>ocena ryzyka błędu systematycznego</p>	<p>Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana</p> <p>plan badania przyczyn heterogeniczności</p> <p>uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu</p>
3.	<p>Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i></p>	–	<p>W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT</p>
4.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?</p> <p><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i></p>	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano <math>\geq 2</math> bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)</p> <p>podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</p> <p>w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania</p>	<p>Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań</p> <p>przeszukano rejestry badań klinicznych</p> <p>konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny</p> <p>gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†</p> <p>wyszukiwanie przeprowadzono w okresie <math>\leq 24</math> mies. do zakończenia tworzenia przeglądu</p>
5.	<p>Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p> <p><i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i></p>	–	<p>Spełniona jedna z poniższych:</p> <p><math>\geq 2</math> osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone</p> <p>2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>†), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	<b>RCTs</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	<b>nie-RCT</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
11.			podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		<b>nie-RCT</b>	
	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
15.	<p>Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?</p> <p><i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i></p>	–	<p>heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu</p> <p>wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu</p>
16.	<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?</p> <p><i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i></p>	–	<p>autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów</p> <p>lub</p> <p>autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów</p>

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

### 19.3.6 Skala EQ-5D-5L

Kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire*) składa się z 5 domen, dotyczących mobilności pacjenta, samoobsługi, zwykłych czynności, bólu i dyskomfortu oraz

lęku i przygnębienia. W każdej z domen zawarte są podpunkty opisujące stan zdrowia w dniu oceny: brak problemów związanych z ocenianą domeną, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy oraz w odniesieniu do najgorszej oceny, skrajne problemy z podstawowymi czynnościami/skrajny ból i dyskomfort/skrajny lęk i przygnębienie. Dodatkowo, w kwestionariuszu znajduje się skala od 0 do 100, na której pacjent może oznaczyć manualnie (krzyżykiem) stan swojego zdrowia w dniu oceny, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy wynik oceny stanu zdrowia, a 100 – najlepszy możliwy wynik (EQ-5D-5L 2020).

### 19.3.7 Kwestionariusz HAEMO-QOL

Kwestionariusz HAEMO-QOL to modułowy instrument przeznaczony do oceny jakości życia u dzieci z hemofilią. W zależności od wieku pacjenta, stosowane są trzy różne wersje kwestionariusza: dla dzieci 4-7 lat, zawierający 29 elementów, dla dzieci 8-12 zawierająca 84 elementy, oraz dla dzieci i młodzieży w wieku 13-16, zawierająca 91 elementów. Kwestionariusz obejmuje łącznie 11 domen: zdrowie fizyczne, samopoczucie, stosunek do otoczenia, rodzina, przyjaciele, inni ludzie, sport oraz szkoła, ocena leczenia, radzenie sobie z przeciwnościami, spojrzenie na przyszłość, związki (dwie ostatnie pozycje dotyczą wersji kwestionariusza przeznaczonej dla starszych dzieci i młodzieży w wieku 13-16 lat, natomiast radzenie sobie z przeciwnościami nie jest oceniane w najmłodszej grupie chorych). Ocena w poszczególnej domenie była sumowana, a następnie transformowana na skalę 0-100; niższy wynik oznaczał lepszą jakość życia (von Mackensen 2004, von Mackensen 2017). W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie domen kwestionariusza i liczby elementów w poszczególnych domenach.

Tabela 148. Domeny oraz liczba elementów kwestionariusza HAEMO-QOL.

Domena	Liczba elementów w domenie w zależności od wersji kwestionariusza		
	4-7 lat	8-12 lat	13-16 lat
zdrowie fizyczne	5	9	9
samopoczucie	3	6	6
stosunek do otoczenia	3	7	7
rodzina	5	11	11
przyjaciele	2	8	8
inni ludzie	5	13	13
sport oraz szkoła	4	11	11
radzenie sobie z przeciwnościami	-	10	10
ocena leczenia	2	9	9



Domena	Liczba elementów w domenie w zależności od wersji kwestionariusza		
	4-7 lat	8-12 lat	13-16 lat
spojrzenie na przyszłość	-	-	4
związki	-	-	3
<b>ogółem:</b>	<b>29</b>	<b>84</b>	<b>91</b>

### 19.3.8 Kwestionariusz HEMO-SATp

Kwestionariusz HEMO-SATp służy do oceny satysfakcji z leczenia hemofilii u pacjentów pediatrycznych wśród ich rodziców. Składa się z 34 elementów zgrupowanych w 6 domenach: łatwość i wygoda prowadzenia terapii, skuteczność, obciążenie, kontakt ze specjalistą, ocena ośrodka, oraz ogólna satysfakcja z leczenia. Wynik jest transformowany na skalę 0-100 i niższy oznacza większą satysfakcję (*Riva 2010, von Mackensen 2017*).

## 19.1 Wyniki oceny jakości badań według skali NICE

Tabela 149. Szczegółowe wyniki analizowanych badań według skali NICE.

Badanie	Czy badanie było wielośrodkowe?	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy badanie było prospektywne?	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	Podsumowanie oceny
<b>Badania oceniające rFIX-FP</b>									
<i>PROLONG-9FP</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	7/8
<i>PROLONG-9FPa</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie	6/8
<i>PROLONG-9FP0</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie	6/8
<i>PROLONG-9FPb</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie	6/8
<i>PROLONG-9FPc</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie	6/8
<i>Hermans 2020</i>	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	6/8
<i>Mancuso 2020a</i>	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	6/8
<i>Oldenburg 2020</i>	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	6/8
<i>Rampotas 2020</i>	nie	tak	nie	tak	nie	nie	tak	nie	3/8
<i>Malec 2020</i>	tak	tak	nie	tak	nie	nie	tak	tak	5/8
<b>Badania oceniające rFIX-Fc</b>									
<i>B-LONG</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	7/8
<i>B-YOND</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	7/8
<i>Kids B-LONG</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	7/8
<i>PUPS B-LONG</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	7/8

Badanie	Czy badanie było wielośrodkowe?	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy badanie było prospektywne?	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	Podsumowanie oceny
<i>PARADIGM 7</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie	6/8
<i>Brennan 2020</i>	bd	tak	tak	tak	nie	nie	tak	nie	4/8
<i>Keepanasseril 2017</i>	tak	tak	nie	tak	nie	nie	tak	nie	4/8
<i>O'Donovan 2021</i>	bd	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	5/8
<i>Shapiro 2020</i>	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	6/8
<i>Shapiro 2012</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie	6/8
<i>Shrestha 2021</i>	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	6/8
<i>Sun 2021</i>	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	6/8
<i>Traets 2020</i>	nie	tak	tak	tak	nie	nie	tak	nie	4/8
<i>Wang 2018</i>	nie	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	5/8

## 19.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych

<i>Davis 2019</i>	<i>Mancuso 2017</i>	<i>Mannucci 2014</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
SPEŁNIONO		
Uwzględniono jedynie badania III fazy oceniające określone punkty końcowe – uzasadniono, że takie badania podlegają bardziej ścisłym regulacjom i jest bardziej prawdopodobne, że badania III fazy będą podobne pod względem metodyki i rozmiaru prób, oraz podobnej jakości	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przeszukano 2 bazy (Embase, Pubmed), podano strategię wyszukiwania, zakres czasowy, kryteria selekcji badań, informacje o zastosowanych restrykcjach językowych	Przejrzano tylko 1 bazę danych oraz <i>registr clinicaltrials.gov</i> , nie podano szczegółów selekcji badań	Przejrzano tylko 1 bazę danych oraz <i>registr clinicaltrials.gov</i> , doniesienia konferencyjne 2 towarzystw, nie podano szczegółów selekcji badań
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doborem próby [pyt. 9]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		

<i>Davis 2019</i>	<i>Mancuso 2017</i>	<i>Mannucci 2014</i>
nd.	nd.	nd.
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i> ) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
nd.	nd.	nd.
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

## 19.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### Publikacje przedstawiające ocenę produktu Idelvion (albutrepenonakog alfa, rFIX-FP)

- Astermark 2021** Astermark J, Wojciechowski P, Aballéa S, Hakimi Z, Nazir J, Klamroth R. Efficacy of rFIXFc versus rIX-FP for the Treatment of Patients with Hemophilia B: Matching-Adjusted Indirect Comparison of B-LONG and PROLONG-9FP Trials. *J Blood Med* 2021; 12:613-621.
- Curtin 2020** Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Négrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rFIX-FP. *Thromb Res* 2020; 188:85-89
- Gill 2019** Gill JC, Roberts J, Li Y, Castaman G. Sustained high trough factor IX activity levels with continued use of rFIX-FP in adult and paediatric patients with haemophilia B. *Haemophilia* 2019; 25(3):e219-e222
- Hermans 2020** Hermans C, Marino R, Lambert C, Mangles S, Sommerer P, Rives V, Maro G, Malcangi G. Real-World Utilisation and Bleed Rates in Patients with Haemophilia B Who Switched to Recombinant Factor IX Fusion Protein (rFIX-FP): A Retrospective International Analysis. *Adv Ther* 2020; 37(6):2988-2998
- Kenet 2020** Kenet G, Chambost H, Male C, Halimeh S, Lambert T, Li Y, Seifert W, Santagostino E. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rFIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. *Thromb Haemost* 2020; 120(4):599-606
- Kenet 2016** Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, Mancuso M, Curtin J, Voigt C, Li Y, Jacobs I, Santagostino E, Álvarez-Roman M-T, Chan A, Barnes C, Blatny J, Meunier S, Komrska V, Laws H-J, Morfini M, Blazek B. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rFIX-FP) in children: Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost* 2016; 116(4):659-668
- Malec 2020** Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: A survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia* 2020; 26(3):e128-e129
- Mancuso 2020** Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, Lissitchkov T, Nagao A, Seifert W, Li Y, Santagostino E. Long-term safety and efficacy of rFIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2020; 18(5):1065-1074
- Mancuso 2020** Mancuso ME, Oldenburg J, Boggio L, Kenet G, Chan A, Altisent C, Seifert W, Santagostino E. High adherence to prophylaxis regimens in haemophilia B patients receiving rFIX-FP: Evidence from clinical trials and real-world practice. *Haemophilia* 2020; 26(4):637-642
- Martinowitz 2015** Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, Jacobs I, Wuerfel T, Santagostino E. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* 2015; 21(6):784-790
- Martinowitz 2013** Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rFIX-FP) in subjects with hemophilia B. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 2:S11-4
- Negrier 2016** Negrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, Lopez-Fernandez MF, Mahlangu J, Pabinger I, Li Y, Wolko D, Voigt C, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* 2016; 22(4):e259-e266

- Oldenburg 2020** Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rFIX-FP compared to prior drug therapy. *Curr Med Res Opin* 2020; 36(1):9-15
- Pan-Petesch 2020** Pan-Petesch B, Nagao A, Karim FA, Tosetto A, Roman MTA, Seifert W, Li Y, Négrier C. Efficacy and safety of rFIX-FP in surgery: An update from a phase 3b extension study. *Thromb Res* 2020; 193:139-141
- 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
- Santagostino 2016** Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petesch B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, von Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Álvarez-Roman MT, Voigt C, Blackman N, Jacobs I. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rFIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127(14):1761-1769
- Santagostino 2012** Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rFIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 120(12):2405-2411
- von Mackensen 2019** von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rFIX-FP. *Haemophilia* 2019; 25(1):45-53
- Escobar 2017 (doniesienie konferencyjne)** Escobar M, Santagostino E, Lessinger C, Shapiro A, Oldenburg J, Pan-Petesch B, Seifert W. Prophylaxis with rFIX-FP reduces consumption compared with previous FIX in both adult and pediatric patients. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB952.
- Santagostino 2017 (doniesienie konferencyjne)** Santagostino E, Kenet G, Oldenburg J, Chan A, Boggio L, Altisent C, Seifert W. High adherence in adult pediatric patients with haemophilia B receiving prophylaxis with rFIX-FP. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1816.

**Badania przedstawiające ocenę produktu rFIX (Alprolix), uwzględnione celem porównania produktów Idelvion oraz Alprolix**

- Brennan 2020** Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Haemophilia* 2020; 26(3):529-535
- Escuriola Ettingshausen 2019** Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, Garly ML, Meldgaard RM, Persson P, Klamroth R. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(2):268-276
- Fischer 2017** Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, Diao L, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(2):e75-e82
- Keepanasseril 2017** Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S. Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia* 2017; 23(4):e365-e367
- Nolan 2021** Nolan B, Klukowska A, Shapiro A, Rauch A, Recht M, Ragni M, Curtin J, Gunawardena S, Mukhopadhyay S, Jayawardene D, Winding B, Fischer K, Liesner R. Final results of the

- PUPs B-LONG study: Evaluating safety and efficacy of rFIXFc in previously untreated patients with hemophilia B. *Blood Adv* 2021; 5(13):2732-2739
- O'Donovan 2021** O'Donovan M, Bergin C, Quinn E, Singleton E, Roche S, Benson J, Bird R, Byrne M, Duggan C, Gilmore R, Ryan K, O'Donnell JS, O'Connell NM. Real-world outcomes with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) prophylaxis: Longitudinal follow-up in a national adult cohort. *Haemophilia* 2021
- Pasi 2020** Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, Shapiro A, P'Ng S, Chambost H, Nolan B, Bennett C, Matsushita T, Winding B, Fruebis J, Yuan H, Rudin D, Oldenburg J. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia* 2020; 26(6):e262-e271
- Pasi 2017** Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Nolan B, Perry DJ, Kulkarni R, Ozelo M, Mahlangu J, Shapiro AD, Baker RI, Bennett CM, Barnes C, Oldenburg J, Matsushita T, Yuan H, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G, Mei B. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thromb Haemost* 2017; 117(3):508-518
- Powell 2015** Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, Mahlangu JN, Ozelo MC, Peerlinck K, Pasi J, Perry D, Ragni MV, Wang X, Jiang H, Li S, Cristiano LM, Innes A, Nugent K, Brennan A, Luk A, Allen G, Pierce GF, Robinson B. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol* 2015; 168(1):124-134
- Powell 2013** Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan GC, Novitzky N, Wong RS, Krassova S, Allen G, Jiang H, Innes A, Li S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Nugent K, Vigliani G, Brennan A, Luk A, Pierce GF. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369(24):2313-2323
- Shapiro 2020** Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, Escobar M, Tsao E, Barnowski C, Feng J, Jain N, Quon DV. Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia* 2020; 26(6):975-983
- Shapiro 2019** Shapiro AD, Pasi KJ, Ozelo MC, Kulkarni R, Barnowski C, Winding B, Szamosi J, Lethagen S. Extending recombinant factor IX Fc fusion protein dosing interval to 14 or more days in patients with hemophilia B. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(1):109-113
- Shapiro 2012** Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, Cheng G, Thompson AR, Goyal J, Tubridy KL, Peters RT, Dumont JA, Euwart D, Li L, Hallén B, Gozzi P, Bitonti AJ, Jiang H, Luk A, Pierce GF. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 119(3):666-672
- Shrestha 2021** Shrestha A, Su J, Li N, Barnowski C, Jain N, Everson K, Jena AB, Batt K. Physical activity and bleeding outcomes among people with severe hemophilia on extended half-life or conventional recombinant factors. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5(1):94-103
- Sun 2021** Sun H, Yang M, Poon M-C, Lee A, Robinson KS, Sholzberg M, Wu J, Iorio A, Blanchette V, Carcao M, Klaassen RJ, Jackson S. Factor product utilization and health outcomes in patients with haemophilia A and B on extended half-life concentrates: A Canadian observational study of real-world outcomes. *Haemophilia* 2021
- Traets 2020** Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk PR, Kremer Hovinga ICL, van Vulpen LFD, Schutgens REG. Real-Life Pharmacokinetics of rFVIII-Fc and rFIX-Fc. *TH Open* 2020; 4(4):e362-e364



**Wang 2018**

Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia* 2018; 24(3):414-419

## 19.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Atsou S, Furlan F, Duchemin J, Ellouze S, Sourdeau É, Launois A, Roussel-Robert V, Stieltjes N, Combe S, Fontenay M, Curis E, Jourdi G. Pharmacodynamics of eftrenonacog-alfa (rFIX-Fc) in severe hemophilia B patients: A real-life study. *Eur J Pharmacol* 2021; 891

Kleiboer B, Nielsen B, Ma AD, Abajas Y, Monroe DM, Key NS. Excessive breakthrough bleeding in haemophilia B patients on factor IX-albumin fusion protein prophylactic therapy: A single centre case series. *Haemophilia* 2020; 26(1):e23-e25

Powell J, Shapiro A, Ragni M, Negrier C, Windyga J, Ozelo M, Pasi J, Baker R, Potts J, Li S, Mei B, Pierce GF, Robinson B. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br J Haematol* 2015; 168(1):113-123

Santagostino E. PROLONG-9FP clinical development program--phase I results of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rFIX-FP). *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 2:S7-10

Wywich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, Pierce GF, Mei B, Mahlangu J, von Mackensen S. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* 2016; 22(6):866-872

Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, Jacobs I, Santagostino E, Voigt C, Feussner A, Morfini M, Sidhu J. Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2016; 14(11):2132-2140

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w publikacji oceniano porównanie zgodności wyników oceny farmakokinetycznej różnych zestawów testowych; wyznaczano głównie korelacje pomiędzy uzyskiwanymi w różnych testach parametrami i nie przedstawiono wyników dla parametrów farmakokinetycznych, które mogły zostać zestawione z wynikami oceny farmakokinetycznej preparatu Idelvion

Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 3 przypadków (osobno, bez zbiorczej analizy) krwawień typu "brake-trough" podczas profilaktyki rFIX-FP

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza post-hoc do badania B-LONG, w której porównano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu rFIX-Fc oraz uprzednio stosowanych preparatów rFIX, wśród pacjentów z wynikami zarówno uprzedniego, jak i obecnego leczenia (analiza sparowanych danych). Z uwagi na fakt, że ocena skuteczności rFIX-Fc względem wcześniejszej terapii nie była przedmiotem oceny; wyniki dla pacjentów uwzględnionych w dodatkowej analizie były uwzględniane w całej ocenianej populacji badania, dlatego znajdowały się już w zestawianiu z Idelvionem, gdzie podano wyniki dla całej populacji badania B-LONG – stąd wyniki dodatkowej analizy nie zostały osobno przedstawione

Opracowanie wtórne - autorka opisuje proces rozwoju rFIX-FP oraz podsumowuje dane z badania I fazy (PROLONG-9FP), które zostało opisane w osobnych publikacjach uwzględnionych w niniejszym raporcie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje wyniki oceny jakości życia w populacji pacjentów z badania B-LONG - dane takie nie mogły zostać zestawione z wynikami badań oceniających Idelvion z uwagi na brak oceny jakości życia po stronie tego leku

Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji opisano model farmakokinetyczny dla leku Idelvion, opracowany na podstawie wyników 4 poprzednich badań, wykorzystany następnie do symulacji farmakokinetyki różnych dawek Idelvionu

## 19.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

**Davis 2019**

Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rFIX-FP. *J Med Econ* 2019; 22(10):1014-1021

**Mancuso 2017**

Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *J Clin Med* 2017; 6(4)

**Mannucci 2014** Mannucci PM, Franchini M. Emerging drugs for hemophilia B. Expert Opin Emerg Drugs 2014; 19(3):407-414

## 19.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Álvarez Román MT, Benítez O, Canaro MI, López Fernández MF, López Jaime FJ, Mateo Arranz J, Núñez R, Rodríguez López M, Sierra Aisa C, Jiménez-Yuste V. Expert opinion paper on the treatment of hemophilia B with albutrepenonacog alfa. Expert Opin Biol Ther 2021

Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, Karner P. Continuous prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption. J Med Econ 2017; 20(4):337-344

Lyseng-Williamson KA. Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion®): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 2017; 77(1):97-106

Mahlangu JN. Updates in clinical trial data of extended half-life recombinant factor IX products for the treatment of haemophilia B. Ther Adv Hematol 2018; 9(11):335-346

Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. Thromb Haemost 2013; 110(5):931-939

Morfini M. Pharmacokinetic drug evaluation of albutrepenonacog alfa (CSL654) for the treatment of hemophilia. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016; 12(11):1359-1365

Nazeef M, Sheehan JP. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. J Blood Med 2016; 7:27-38

Santagostino E. Transforming the treatment for hemophilia B patients: update on the clinical development of recombinant fusion protein linking recombinant coagulation factor IX with recombinant albumin (rFIX-FP). Thromb Res 2016; 141 Suppl 3:S5-8

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawia opinię ekspertów odnośnie leczenia hemofilii B przy pomocy albutrepenonakogu alfa, ale nie podano żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny, w tym nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania przytaczanych badań klinicznych

Brak poszukiwanej interwencji - przegląd systematyczny oceniający profilaktykę hemofilii B przy użyciu rekombinowanego czynnika IX - Alprolixu.

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje aktualną praktykę związaną ze stosowaniem czynnika IX krzepnięcia krwi w hemofilii typu "B"; publikację opisano jako "narrative review" i nie przedstawiono szczegółów procesu wyszukiwania danych

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawia przegląd wyników badań klinicznych dotyczących preparatów rFIX o przedłużonym działaniu stosowanych w leczeniu hemofilii typu B, ale nie podano żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny, w tym nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania przytaczanych badań klinicznych

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące mechanizm działania wydłużenia czasu półtrwania czynnika krzepnięcia krwi poprzez jego związanie z albuminą, ale autorzy nie przedstawili żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak informacji o wyszukiwaniu publikacji źródłowych)

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje przedkliniczne oraz kliniczne dane dotyczące Idelvionu, nie przedstawiono jednak strategii wyszukiwania ani żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia przegląd nowych terapii stosowanych w leczeniu i profilaktyce hemofilii typu B, ale nie podano informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja prezentuje opis aktualnego statusu klinicznego preparatu Idelvion; nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować ją jako przegląd systematyczny



## 19.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 20 września 2021 roku.

Tabela 150. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"albutrepenonacog alfa"[nm]	10
2	idelvion[tw]	12
3	albutrepenonacog[tw]	14
4	"rFIX-FP"	39
5	CSL654[tw]	1
6	rIXFP	38
7	"rFIX-FP"	2
8	rFIXFP	3
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	50
10	eftrenonacog[tw]	5
11	Alprolix[tw]	11
12	rFIXFc	45
13	"rFIX-Fc"	5
14	"factor IX Fc fusion protein"[nm]	25
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	63
16	#9 OR #15	104

Tabela 151. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'albutrepenonacog alfa' AND [embase]/lim	40
2	'idelvion' AND [embase]/lim	112
3	'albutrepenonacog' AND [embase]/lim	43
4	'rix-fp' AND [embase]/lim	164
5	'rixfp' AND [embase]/lim	25
6	'rfix-fp' AND [embase]/lim	19
7	'rfixfp' AND [embase]/lim	4
8	'csl654' AND [embase]/lim	4
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	279

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
10	'eftrenonacog' AND [embase]/lim	39
11	'alprolix' AND [embase]/lim	135
12	'rfixfc' AND [embase]/lim	189
13	'rfix-fc' AND [embase]/lim	25
14	'factor ix fc fusion protein' AND [embase]/lim	104
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	345
16	#9 OR #15	538

Tabela 152. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'albutrepenonacog alfa'	1
2	idelvion	3
3	albutrepenonacog	1
4	rFIX-FP	3
5	CSL654	16
6	rIXFP	0
7	rFIX-FP	0
8	rFIXFP	0
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	19
10	eftrenonacog	1
11	Alprolix	1
12	rFIXFc	15
13	rFIX-Fc	0
14	factor IX Fc fusion protein	14
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	18
16	#9 OR #15	36

## 19.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 19.8.1 Badania oceniające produkt Idelvion

#### 19.8.1.1 PROLONG-9FP

Tabela 153. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROLONG-9FP* (populacja dzieci).

Metodyka				
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia			
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVB	
<b>Liczba ośrodków</b>	17 w 10 krajach	<b>Sponsor</b>	CSL Behring	
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ skryning: 1 miesiąc</li> <li>▪ leczenie: minimum 12 miesięcy, do 18 miesięcy</li> </ul>			
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Wielkość próby ustalona na podstawie rekomendacji, z uwagi na rzadkość choroby</p> <p>Przyjęto poziom istotności <math>p = 0,05</math></p>			
Interwencja i komparatory				
<p>W badaniu obecna 1 grupa otrzymująca cotygodniową profilaktykę rFIX-FP w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza.</p> <p>Dodatkowo, w przypadku epizodu krwawienia stosowano dodatkowe podanie rFIX-FP w dawce ustalonej indywidualnie, minimalnie 35 IU/kg.</p> <p>W obu przypadkach (profilaktyka oraz epizod krwawienia) lek był podawany w domu, przez pacjenta lub jego opiekuna.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu</p>				
Populacja				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chłopcy w wieku 0-11 lat</li> <li>▪ Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl)</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie produktami FIX:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 150 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku 6-11 lat</li> <li>▪ &gt; 50 dni ekspozycji dla pacjentów w wieku &lt; 6 lat</li> </ul> </li> <li>▪ Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX w trakcie skryningu lub w wywiadzie (osobistym/rodzinnym)</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uczulenie na jakikolwiek produkt FIX lub białka chomika</li> <li>▪ Aktywna terapia lekiem wpływającym na układ odpornościowy</li> <li>▪ Liczba komórek CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Aktywność AST lub ALT &gt; 5-krotności górnej granicy normy</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Tygodniowe zużycie przy wcześniejszej terapii, średnia (SD) [IU/kg]
Populacja badania ogółem	27	5,9 (2,93)	rFIX: 21 (77,8%) pdFIX: 6 (22,2%)	107,1 (93,34)

**PROLONG-9FP** (publikacje *Kenet 2016; Gill 2019, von Mackensen 2019; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01662531*)

**Przeplływ chorych** Skryningowi poddano 29 pacjentów, spośród których 2 nie spełniło kryteriów włączenia i zostali wykluczeni. Pozostałych 27 chorych rozpoczęło leczenie, żaden z nich nie zakończył przedwcześnie badania.

Z analizy farmakokinetycznej w publikacji *Gill 2019* wyłączono 2 pacjentów.

### Wyniki

**Ocena farmakokinetyczna w całej populacji badania, rFIX-FP (n = 27) vs FIX (n = 17), średnia (% współczynnik zmienności):**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,01 (22,5) vs 0,738 (26,8)
- AUC [IU×h/dl]: 4894 (32,0) vs 888 (46,9)
- t<sub>1/2</sub> [h]: 91,4 (17,5) vs 18,6 (33,0)
- CL [ml/h/kg]: 1,112 (28,2) vs 6401 (33,5)
- V<sub>ss</sub> [dl/kg]: 1,362 (21,8) vs 1577 (24,7)
- MRT [h]: 126,5 (17,1) vs 26,3 (31,4)

**Ocena aktywności FIX po podaniu rFIX-FP:**

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

Dla wszystkich dawek odnotowano, że 97,9% pomiarów pokazywało aktywność FIX w stanie równowagi na poziomie > 5%.

**Ocena skuteczności klinicznej:**

Odsetek chorych z ≥ 1 epizodem krwawienia: 13 (48,1%)

Roczna częstość krwawień (ABR) (95% CI); mediana liczby epizodów (IQR):

- AsBR: 0,56 (0,32; 1,00); 0,00 (0,00; 0,91)
- ABR do stawów: 1,44 (0,89; 2,33) ; 0,99 (0,00; 2,33)
- ABR ogółem: 3,69 (2,65; 5,13) ; 3,12 (0,91; 5,91)

Prawdopodobieństwo sukcesu leczenia, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rFIX-FP było wysokie i wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0; 99,0).

Odpowiedź hemostatyczna w większości epizodów krwawień była bardzo dobra (75%) lub dobra (21,1%) w całej ocenianej populacji.

Mediana okresu leczenia (IQR) [dni]: 382 (330,0; 469,0).

**Podanie okołozabiegowe:** 2 (7,4%) pacjentów miało zabieg chirurgiczny celem ekstrakcji zębów. Pacjenci otrzymali przed nim pojedynczą dawkę 40-50 IU/kg rFIX-FP, nie potrzebowali kolejnych dawek w trakcie zabiegu, a po zabiegu wrócili do cotygodniowej profilaktyki rFIX-FP (w dawce 50-60 IU/kg) w ciągu tygodnia. U jednego pacjenta, po zabiegu zastosowano dawkę podtrzymującą rFIX-FP 32 IU/kg w piątym dniu po ekstrakcji. Po zabiegu nie odnotowano żadnych krwiaków lub krwawień, a leczenie było ocenione jako dobre lub bardzo dobre.

**Ocena jakości życia w formularzu Haemo-QoL:**

**PROLONG-9FP (publikacje Kenet 2016; Gill 2019, von Mackensen 2019; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01662531)**

Kategoria	Grupa wiekowa I (4-7 lat), średnia (SD)			Grupa wiekowa II (8-12 lat), średnia (SD)		
	Wynik oceny początkowej, n = 12	Wynik oceny końcowej, n = 10	Zmiana od oceny początkowej, n = 10	Wynik oceny początkowej, n = 8	Wynik oceny końcowej, n = 7	Zmiana od oceny początkowej, n = 7
Zdrowie fizyczne	21,9 (19,31)	8,8 (15,65)	-11,3 (19,94)	23,2 (17,81)	12,8 (12,35)	-11,7 (23,30)
Odczucia	13,9 (19,89)	25,0 (27,50)	8,3 (26,35)	24,6 (33,03)	12,1 (8,09)	-15,0 (33,91)
Postrzeganie samego siebie	10,4 (16,71)	10,0 (24,15)	0 (31,18)	22,7 (21,77)	10,9 (8,27)	-10,1 (20,01)
Rodzina	26,1 (20,50)	27,5 (20,24)	2,5 (24,86)	39,4 (21,29)	23,2 (22,85)	-13,9 (22,07)
Przyjaciele	12,5 (22,61)	10,0 (21,08)	-5,0 (36,89)	43,8 (33,07)	38,4 (31,75)	0,9 (18,55)
Wsparcie	-	-	-	47,7 (31,86)	33,0 (34,93)	-12,5 (14,88)
Inne	14,6 (22,51)	15,0 (21,08)	-2,5 (34,26)	14,1 (15,42)	7,7 (13,91)	-8,3 (15,78)
Sport i szkoła	13,0 (18,21)	20,8 (29,21)	6,3 (37,73)	28,9 (16,26)	19,2 (21,0)	-8,9 (19,05)
Radzenie sobie z chorobą	-	-	-	29,5 (13,86)	19,4 (16,61)	-9,7 (19,96)
Leczenie	20,5 (21,85)	30,6 (24,30)	11,1 (25,34)	8,9 (11,45)	11,2 (14,05)	2,0 (6,47)
Ocena sumaryczna	17,1 (12,30)	20,6 (14,14)	2,9 (21,38)	26,2 (6,32)	17,0 (4,49)	-8,3 (8,38)

**Ocena satysfakcji opiekunów w formularzu Haemo-Sat<sub>p</sub> (n = 23):**

Kategoria	Wynik oceny początkowej, średnia (SD)	Wynik oceny końcowej, średnia (SD)	Zmiana od oceny początkowej, średnia (SD)
Łatwość i wygoda	25,5 (18,17)	22,2 (14,01)	-3,3 (14,90)
Skuteczność	14,9 (16,52)	11,8 (11,69)	-3,1 (15,45)
Obciążenie	22,7 (22,23)	15,2 (14,58)	-7,5 (15,36)
Specjalista/pielęgniarka	3,1 (6,31)	5,7 (9,12)	2,6 (10,11)
Centrum leczenia/szpital	2,2 (5,40)	2,6 (6,19)	0,4 (7,67)
Ogólna satysfakcja	8,7 (11,58)	5,4 (9,10)	-3,3 (14,21)
Ocena sumaryczna	14,5 (11,21)	12,6 (8,89)	-1,9 (10,49)

**Analiza bezpieczeństwa**

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

Odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (126 łagodnych, 23 umiarkowane i 3 poważne). Zgłoszono łącznie 48 (4%) reakcji w miejscu podania u 5 (18,5%) pacjentów, wszystkie miały łagodny charakter. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 4 (14,8%) pacjentów (łącznie 6 zdarzeń), wszystkie związane z przypadkowymi zranieniami.

- Poszczególne zdarzenia niepożądane: liczba zdarzeń u pacjentów (%):
- Gorączka: 14 u 9 (33,3%)
- Kontuzje: 9 u 5 (18,5%)
- Zapalenie nosa i gardła: 6 u 4 (14,8%)



**PROLONG-9FP** (publikacje *Kenet 2016; Gill 2019, von Mackensen 2019; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01662531*)

- Ból stawów: 5 u 4 (14,8%)
- Kaszel: 4 u 4 (14,8%)
- Zapalenie oskrzeli: 4 u 3 (11,1%)
- Zakażenia ucha: 4 u 3 (11,1%)
- Zakażenia przewodu pokarmowego: 3 u 3 (11,1%)

Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rFIX-FP. W badaniu nie odnotowano przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn. W badaniu nie odnotowano zdarzeń zakrzepicy, reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu.

#### Uwagi

Ocenę parametrów farmakokinetycznych prowadzono po pojedynczym podaniu 50 IU/kg rFIX-FP – część pacjentów miała również dostępne wyniki oceny farmakokinetyki uprzednio otrzymanywanych produktów (rFIX lub pdFIX), również podawanych w dawce 50 IU/kg i przeprowadzono porównanie tych dwóch grup, choć formalnie publikacja nie była badaniem z grupą kontrolną.

### 19.8.1.2 PROLONG-9FPa

Tabela 154. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROLONG-9FPa* (populacja mieszana).

PROLONG-9FPa (publikacje <i>Martinowitz 2013, Martinowitz 2015; NCT01361126</i> )			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez zaślepienia, z grupą kontrolną		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIIC
<b>Liczba ośrodków</b>	2 w 2 krajach (Izrael oraz Bułgaria)	<b>Sponsor</b>	CSL Behring
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Skryning: do 30 dni</li> <li>▪ Ocena farmakokinetyczna: 10-14 dni</li> <li>▪ Okres leczenia: do 44 tygodni ( do 20 tyg. dla grupy podania doraźnego, do 44 tyg. dla profilaktyki)</li> </ul>		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Oceniane punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy.		
Interwencja i komparatory			
<b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 25 IU/kg rFIX-FP			
<b>Profilaktyka:</b> cotygodniowe podanie rFIX-FP w dawce początkowej $30 \pm 5$ IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza (średnia dawka 62 IU/kg)			
<b>Podanie doraźne:</b> nie sprecyzowano (średnia dawka 28 IU/kg)			
<b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu			
Populacja			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci płci męskiej 12-65 lat</li> <li>▪ Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl)</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie produktami FIX: &gt;150 dni ekspozycji na wcześniejszy produkt FIX</li> </ul>		

**PROLONG-9FPa (publikacje *Martinowitz 2013, Martinowitz 2015; NCT01361126*)**

<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność iFIX w wywiadzie</li> <li>▪ CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup> (w przypadku zakażenia HIV)</li> <li>▪ Liczba płytek krwi &lt; 100 000/μl</li> <li>▪ Aktywność enzymów wątrobowych ≥ 5×GGN</li> <li>▪ Stężenie kreatyniny ≥ 2×GGN</li> <li>▪ Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> </ul>
-----------------------------	---

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Pacjenci < 18 r.ż.	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]
Grupa otrzymująca leczenie profilaktyczne	13	23,2 (13-42)	3 (23,1%)	Profilaktyka: 10 (76,9%) Podanie dorażne: 3 (23,1%)	64,1 (zakres: 36,0-83,8)

**Przebieg choroby**

Skriningowi poddano 17 pacjentów i wszyscy zostali włączeni do badania: 13 (76,5%) do grupy z profilaktyką oraz 4 (23,5%) do grupy podania dorażnego. Dwóch (11,8%) pacjentów nie uczestniczyło w ocenie farmakokinetyki, gdyż była ona wykonana w ramach poprzednich badań (dla rFIX-FP). W grupie otrzymującej leczenie dorażne dwóch (50%) pacjentów przerwało leczenie z powodu przejścia do badania 3 fazy – zostali uwzględnieni w ocenie.

**Wyniki****Ocena farmakokinetyczna, rFIX-FP, średnia:**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,52
- $t_{1/2}$  [h]: 94,8

**Ocena skuteczności klinicznej, grupa otrzymująca profilaktykę (N = 13):**

Odsetek chorych z ≥ 1 epizodem krwawienia: 7 (53,8%)

Roczna częstość krwawień, średnia:

- AsBR: 1,26
- ABR ogółem: 4,35

Prawdopodobieństwo sukcesu leczenia, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rFIX-FP: 85/85 epizodów (100%)

Odpowiedź hemostatyczna w większości epizodów krwawień była bardzo dobra lub dobra (96,5%).

**Analiza bezpieczeństwa**

Nie stwierdzono żadnego przypadku wytworzenia przeciwciał hamujących aktywność FIX, lub przeciwciał skierowanych przeciwko rFIX-FP. Nie odnotowano reakcji nadwrażliwości, ani jakichkolwiek istotnych zdarzeń niepożądanych podczas badania. Ogółem, 14 (82,4%) chorych zgłosiło 46 zdarzeń niepożądanych, żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem i zdarzenia te miały łagodne do umiarkowanego nasilenie. W badaniu nie odnotowano ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, a także przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

**Uwagi**

W badaniu przedstawiono wyniki dla grupy otrzymującej leczenie profilaktyczne (n = 13) oraz podanie dorażne (n = 4) – w niniejszej analizie uwzględniono jedynie grupę otrzymującą profilaktykę – w związku z powyższym, badanie traktowano jako próbę bez grupy kontrolnej i do oceny jakości wybrano skalę NICE.

## 19.8.1.3 PROLONG-9FP0

Tabela 155. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROLONG-9FP0*.

PROLONG-9FP0 (publikacja Santagostino 2012; NCT01233440)					
Metodyka					
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia				
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT		IVB	
Liczba ośrodków	16 ośrodków w 6 krajach		Sponsor	CSL Behring	
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena farmakokinetyczna: po pojedynczym podaniu</li> <li>Ocena bezpieczeństwa: po 28 dniach</li> </ul>				
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Większość uzyskanych wyników przedstawiono w sposób opisowy, obliczono stosunek wartości parametrów farmakokinetycznych w dopasowanych parach dla porównania rFIX-FP z wcześniejszym leczeniem (rFIX lub pdFIX) wraz z 95% przedziałem ufności.</p> <p>Przyjęto poziom istotności <math>p = 0,05</math></p>				
Interwencja i komparatory					
<b>Badanie farmakokinetyczne:</b> pojedyncze podanie 25, 50 lub 75 IU/kg rFIX-FP					
<b>Profilaktyka:</b> nie prowadzono profilaktyki rFIX-FP					
<b>Podanie doraźne:</b> nie prowadzono leczenia doraźnego rFIX-FP					
<b>Dodatkowe leczenie:</b> nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu					
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci płci męskiej 12-65 lat</li> <li>Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl)</li> <li>Wcześniejsze leczenie produktami FIX: <math>&gt;150</math> dni ekspozycji na wcześniejszy produkt FIX</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność iFIX w wywiadzie</li> <li>CD4 <math>&lt; 200/\text{mm}^3</math> (w przypadku zakażenia HIV)</li> <li>Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Pacjenci $< 18$ r.ż.	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]
Populacja badania ogółem	25	35,0 (15-58)	1 (4%)	bd.	bd.
Przeływ chorych	Skryningowi poddano 26 pacjentów, z czego do badania włączono 25 (96%) – jeden pacjent (4%) został wykluczony z powodu ciężkiego krwawienia w czasie skryningu. Wszyscy pozostali pacjenci ukończyli badanie.				
Wyniki					
<b>Ocena farmakokinetyczna w całej populacji badania, średnia (SD)</b>					
<b>rFIX-FP 25 IU/kg vs rFIX-FP 50 IU/kg vs rFIX-FP 75 IU/kg vs wcześniejszy rFIX 50 IU/kg:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,653 (0,19) vs 1,376 (0,28) vs 1,084 (0,19) vs 0,945 (0,24)</li> <li>AUC [IU×h/dl]: 4192,42 (1627,90) vs 7089,87 (1622,83) vs 8995,24 (1757,80) vs 976,76 (164,82)</li> <li>t<sub>1/2</sub> [h]: 104,71 (55,08) vs 91,57 (20,74) vs 98,82 (17,48) vs 17,23 (2,28)</li> <li>CL [ml/h/kg]: 0,73 (0,46) vs 0,75 (0,19) vs 0,87 (0,17) vs 5,24 (0,85)</li> <li>V<sub>ss</sub> [dl/kg]: 85,4 (24,2) vs 91,6 (15,0) vs 119,4 (27,0) vs 132,5 (34,1)</li> </ul>					

**PROLONG-9FP0 (publikacja Santagostino 2012; NCT01233440)**

- MRT [h]: 136,00 (47,27) vs 127,03 (22,66) vs 138,13 (20,69) vs 25,13 (3,72)

rFIX-FP 50 IU/kg vs rFIX 50 IU/kg (n = 8 vs n = 8), RR (95% CI):

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: **1,44 (1,25; 1,65); p = 0,002**
- AUC [IU×h/dl]: **7,40 (6,27; 8,74); p < 0,001**
- t<sub>1/2</sub> [h]: **5,26 (4,20; 6,59); p < 0,0001**
- CL [ml/h/kg]: **0,14 (0,12; 0,16); p < 0,001**
- MRT [h]: **5,17 (4,29; 6,24); p < 0,001**

**Analiza bezpieczeństwa**

Leczenie rFIX-FP było dobrze tolerowane przez pacjentów – nie stwierdzono reakcji nad-wrażliwości, ponadto żadne z pacjentów nie wytworzył przeciwciał hamujących aktywność FIX, ani przeciwciał skierowanych przeciwko rFIX-FP. Spośród 25 chorych poddanych ekspozycji na rFIX-FP, 13 (52%) zgłaszało zdarzenia niepożądane po podaniu rFIX-FP. Wszystkie te zdarzenia miały łagodny charakter, z wyjątkiem jednego przypadku bólu brzucha uznanego za umiarkowane zdarzenie niepożądane, niezwiązane ze stosowanym leczeniem. Cztery zdarzenia niepożądane: łagodny ból głowy, uczucie gorąca 50 minut po iniekcji leku, łagodne zaparcia, łagodny rumień w okolicy miejsca podania leku były zgłaszane u 3 (12,0%) chorych i zostały uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem – wszystkie ustąpiły tego samego dnia, bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Nie odnotowano zdarzeń zatorowych podczas badania.

**Uwagi**

W badaniu oceniono głównie farmakokinetykę podania rFIX-FP 25 IU/kg, 50 IU/kg oraz 75 IU/kg, przeprowadzono również porównanie z oceną statystyczną rFIX-FP 50 IU/kg z wcześniej otrzymywanym rFIX 50 IU/kg.

W ramach badania przeprowadzono również porównanie z wcześniej otrzymywanym pdFIX – wyników nie przedstawiono, gdyż preparat ten nie stanowił komparatora w niniejszej analizie.

**19.8.1.4 PROLONG-9FPb**

Tabela 156. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROLONG-9FPb*.

**PROLONG-9FPb (publikacja Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274)**

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie bez randomizacji, z grupą kontrolną		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVB
<b>Liczba ośrodków</b>	32 ośrodki w 10 krajach	<b>Sponsor</b>	CSL Behring
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ skryning: 1 miesiąc</li> <li>▪ leczenie: minimum 12 miesięcy, do 27 miesięcy</li> <li>▪ ocena farmakokinetyki: 14 dni</li> </ul>		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Wielkość próby ustalona na podstawie rekomendacji, z uwagi na rzadkość choroby.</p> <p>Częstość krwawień dla różnych schematów profilaktyki (7, 10 oraz 14 dni) oceniano w dopasowanych parach, przyjmując 95% przedział ufności.</p> <p>Przyjęto poziom istotności p = 0,05</p>		

**Interwencja i komparatory**

**Badanie farmakokinetyczne:** pojedyncze podanie 25 lub 50 IU/kg rFIX-FP

**PROLONG-9FPb** (publikacja *Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274*)

**Profilaktyka:** cotygodniowe podanie rFIX-FP w dawce początkowej 35-50 IU/kg w postaci wlewu dożylnego, w zależności od decyzji lekarza; po 26 tyg. możliwość zmiany częstości dawkowania na co 10 lub 14 dni z dawką 75 IU/kg, po spełnieniu kryteriów:

- Brak spontanicznych epizodów krwawień przez co najmniej 4 tyg. przed zmianą częstości dawkowania
- Dawka  $\leq 40$  IU/kg w przypadku zmiany na podanie co 14 dni
- Dawka  $\leq 50$  IU/kg w przypadku zmiany na podanie co 10 dni

**Podanie doraźne:** nie sprecyzowano dawki, po 26 tyg. pacjenci przechodzili na schemat profilaktyki cotygodniowo w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza.

**Podanie przedoperacyjne:** dawkowanie określano na podstawie wytycznych klinicznych oraz dostępnych danych farmakokinetycznych pacjenta. Chorzy otrzymywali pojedynczy wlew rFIX-FP w bolusie około 3 godzin przed operacją. Dawkę dostosowywano, by osiągnąć poziom aktywności FIX 50-80 IU/dl dla zabiegów mniejszych oraz 80-100 IU/dl dla zabiegów większych. Dawkowanie śródoperacyjne dostosowywano do osiągniętej aktywności FIX i rodzaju operacji. Dawkowanie pooperacyjne (od zamknięcia rany do maksymalnie 14 dni) określano na podstawie wyników badań laboratoryjnych, rodzaju operacji i lokalnej praktyki.

**Dodatkowe leczenie:** nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu.

W części badania dotyczącej leczenia chirurgicznego dozwolone było użycie produktów krwiopochodnych, w tym krwi pełnej czy świeżo mrożonego osocza) było dozwolone, jeśli było konieczne w okresie okołooperacyjnym. W celu utrzymania drożności wkłucia dożylnego (*intravenous lines*) dozwolone było stosowanie heparyny w dawce 200 IU/dzień. Poza tym chorzy mogli otrzymać środki przeciwfibrinolityczne (np. kwas traneksamowy), antybiotyki i leki przeciwwirusowe, miejscowe środki hemostatyczne oraz standardową profilaktykę zakrzepicy. Ból pooperacyjny leczono początkowo morfiną podawaną dożylnie lub innym narkotycznymi środkami przeciwbólowymi (*narcotic analgesics*), a następnie doustnymi opioidami. W miarę zmniejszania się bólu stosowano paracetamol lub acetaminofen.

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci płci męskiej 12-65 lat</li> <li>▪ Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX <math>\leq 2</math> IU/dl)</li> <li>▪ <math>\geq 2</math> spontaniczne krwawienia w miesiącu, w ciągu 3-6 miesięcy przed badaniem (w przypadku kwalifikacji do grupy podania doraźnego)</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie produktami FIX: <math>&gt;150</math> dni ekspozycji na wcześniejszy produkt FIX</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecność iFIX w wywiadzie lub w trakcie skryningu</li> <li>▪ uczulenie na jakikolwiek produkt FIX lub białka chomika chińskiego</li> <li>▪ aktywna terapia lekiem wpływającym na układ odpornościowy</li> <li>▪ liczba komórek CD4 <math>&lt; 200/\text{mm}^3</math></li> <li>▪ aktywność AST lub ALT <math>&gt; 5</math>-krotności górnej granicy normy</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Pacjenci $< 18$ r.ż.	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]
Grupa otrzymująca leczeni profilaktyczne	40	31,6 (15,2)	7 (17,5%)	Profilaktyka: 40 (100%) rFIX: 20 (50%) pdFIX: 9 (22,5%) rFIX-FP: 11 (27,5%)	69,6 (14,4)
Grupa pacjentów poddana interwencji chirurgicznej	21	37,2 (5 <sup>^</sup> -59)	4	-	-

<sup>^</sup>część badanych pacjentów pochodziła z kohorty pediatrycznej badania *PROLONG-9FP*, chorzy mogli być także rekrutowani bez wcześniejszego uczestnictwa w badaniach *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb*.

**PROLONG-9FPb (publikacja Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274)**

W badaniu skryningowi poddano 69 pacjentów, z czego do badania włączono 63 (91,3%) – nie podano szczegółowej przyczyny wykluczenia trzech chorych. W analizie farmakokinetycznej wzięło udział 52 (82,5%) chorych, natomiast 11 (17,5%) taką analizę dla rFIX-FP miało wykonaną przy okazji wcześniejszych badań.

Grupa 1 (n = 40, profilaktyka): przerwanie leczenia: 3 (7,5%)

**Przeptyw chorych**

- 1 (2,5%) z powodu AEs,
- 2 (5%) wycofanie zgody

Grupa 2 (n = 23, podanie doraźne): przerwanie leczenia: 5 (21,7%)

- 1 (4,3%) z powodu AEs;
- 3 (13,0%) utrata z obserwacji;
- 1 (4,3%) złamanie protokołu badania

**Wyniki**

**Ocena farmakokinetyczna, rFIX-FP, średnia:**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 1,27
- AUC [IU×h/dl]: 7176
- $t_{1/2}$  [h]: 101,7
- CL [ml/h/kg]: 0,769

**Ocena aktywności FIX po podaniu rFIX-FP:**

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

**Ocena skuteczności klinicznej (profilaktyka, grupa 1, podanie co 7 dni, N = 40):**

Odsetek chorych z  $\geq 1$  epizodem krwawienia: 9 (47,4%)

Roczna częstość krwawień (ABR) (95% CI); mediana liczby epizodów (IQR):

- AsBR: 0,55 (0,233; 1,322); 0,00 (0,00; 0,96)
- ABR ogółem: 2,22 (0,942; 5,243); 1,58 (0,00; 4,06)
- ABR do stawu: 1,13 (95% CI: 0,70; 1,84); 0,00 (0,00; 1,53)

Zbliżone wartości częstości AsBR, ABR ogółem, jak i krwotoków do stawów względem podania co 7 dni odnotowane także dla podań co 10 i 14 dni.

**PROLONG-9FPb (publikacja Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274)**

Prawdopodobieństwo sukcesu leczenia, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rFIX-FP: 101/101 epizodów (100%) w grupie 1; 35/37 epizodów, 94,6% (95% CI: 76,9%; 98,9%)

Odpowiedź hemostatyczna w większości epizodów krwawień była bardzo dobra (71,3%) lub dobra (20,8%) w całej ocenianej populacji.

**Ocena skuteczności klinicznej (profilaktyka, grupa 2, N = 19):**

Odsetek chorych z  $\geq 1$  epizodem krwawienia: 9 (47,4%)

Roczna częstość krwawień (ABR) (95% CI); mediana liczby epizodów (IQR):

- AsBR: 0,55 (0,233; 1,322); 0,00 (0,00; 0,96)
- ABR ogółem: 2,22 (0,942; 5,243); 1,58 (0,00; 4,06)

Prawdopodobieństwo sukcesu leczenia, zdefiniowane jako wyleczenie epizodu krwawienia co najwyżej 2 iniekcjami rFIX-FP: 101/101 epizodów (100%) w grupie 1; 35/37 epizodów, 94,6% (95% CI: 76,9%; 98,9%)

Odpowiedź hemostatyczna w większości epizodów krwawień była bardzo dobra (71,3%) lub dobra (20,8%) w całej ocenianej populacji.

**Skuteczność hemostatyczna w okresie okołoperacyjnym:**

Operacje małe: znakomita (6/8), dobra (1/8), umiarkowana (1/8). We wszystkich z nich utrata krwi była zgodna z oczekiwaną lub mniejsza. U jednego pacjenta krwawienie wznowiło się w okresie pierwszych 72 godzin po operacji.

Operacje duże: znakomita (16/22), dobra (5/22), umiarkowana (1/22). Utrata krwi była zgodna z oczekiwaną lub mniejsza w 19 z 21 (90,5%) operacji, w której była ona badana. U 3 pacjentów krwawienie wznowiło się w okresie 72 godzin po operacji.

W 29 z 30 (96,7%) operacji wymagane było podane jednej dawki bolusowej leku.

**Pooperacyjna podaż rFIX-FP:**

		Do 3 dni po operacji	4-7 dzień po operacji	8-14 dzień po operacji	Łącznie (do 14 dni po operacji)
Operacje małe					
Zużycie [IU/kg]	średnia (SD)	6,9 (19,48)	13,4 (24,78)	21,0 (45,15)	41,3 (67,80)
	mediana (zakres)	0 (0-55,10)	0 (0-55,10)	0 (0-126,90)	0 (0-178,79)
Liczba wle- wów	średnia (SD)	0,1 (0,35)	0,3 (0,46)	0,4 (0,74)	0,8 (1,16)
	mediana (zakres)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-3)
Operacje duże					
Zużycie [IU/kg]	średnia (SD)	58,4 (40,28)	63,9 (37,62)	87,6 (78,77)	209,9 (131,16)
	mediana (zakres)	53,8 (0-121,98)	55,7 (0,120)	98,3 (0-240)	221,7 (0-444,07)
Liczba wle- wów	średnia (SD)	1,3 (1,08)	1,5 (0,96)	1,8 (1,60)	4,5 (3,00)
	mediana (zakres)	1 (0-4)	1 (0-4)	1,5 (0-5)	5 (0-11)

Profilaktyka była wznawiana po 36,0 (SD: 29,7) i 7,8 (SD: 6,1) dniach po odpowiedni dużych i małych operacjach.

**Całkowita podaż okołoperacyjna rFIX-FP (od dawki przedoperacyjnej do 14 dni po operacji [IU/kg]:**

operacje małe: średnia 97,1 (SD: 83,67), mediana 60,1 (zakres: 14,29-253,8)

**PROLONG-9FPb** (publikacja *Santagostino 2016; Gill 2019, Curtin 2020; doniesienia konferencyjne Escobar 2017, Santagostino 2017; NCT01496274*)

opercje duże: średnia 305,8, mediana 317,5 (zakres: 78,33-550,00)

ogółem: średnia 250,1 (SD: 152,3), mediana 233,1 (zakres: 14,29-550,00)

#### Analiza bezpieczeństwa

Nie stwierdzono zdarzeń zatorowych, anafilaksji oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Ogółem, odnotowano 347 zdarzeń niepożądanych u 54 (85,7%) chorych, z których większość miała łagodny do umiarkowanego charakter (283 zdarzenia łagodne, 59 umiarkowanych, 5 poważnych). Najczęściej obserwowano zapalenie śluzówki nosa i gardła (38 zdarzeń u 16 [25,4%] pacjentów), ból głowy (34 zdarzenia u 15 [23,8%] chorych), ból stawów (19 zdarzeń u 9 [14,3%] chorych) oraz grypę (10 zdarzeń u 7 [11,1%] chorych). Jedenaście zdarzeń u 5 (7,9%) chorych uznano za związane z leczeniem. Dwoje pacjentów (3,2%) wycofało się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (naciśnienie oraz ból głowy). Ogółem, odnotowano 28 reakcji w miejscu podania, zgłaszanych przez 12 (19%) pacjentów, natomiast ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano u 2 (3,2%) pacjentów.

W części badania dotyczącej profilaktyki okołozabiegowej u pacjentów nie stwierdzono obecności inhibitorów FIX we krwi oraz przeciwciał przeciwko rFIX-FP lub białkom CHO. Nie stwierdzono również wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podażą rFIX-FP u żadnego badanego pacjenta.

#### Uwagi

W badaniu obecne były dwie podgrupy otrzymujące profilaktykę: grupa 1, chorzy z profilaktyką przez cały okres obserwacji (początkowo co 7 dni, od 26 tygodnia co 7, 10 lub 14 dni) oraz grupa 2, w której początkowo stosowano podanie doraźne, a następnie od 26 tygodnia profilaktykę cotygodniową

W badaniu przedstawiono również wyniki dla grupy otrzymującej podanie doraźne (n = 23) – w niniejsze analizie uwzględniono jedynie grupy otrzymującą profilaktykę – w związku z powyższym, badanie traktowano jako próbę bez grupy kontrolnej i do oceny jakości wybrano skalę NICE.

### 19.8.1.5 PROLONG-9FPc

Tabela 157. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PROLONG-9FPc* (populacje dzieci w wieku < 12 lat oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorosłych).

<i>PROLONG-9FPc</i> (publikacje <i>Kenet 2020, Negrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVB
Liczba ośrodków	14 w 9 krajach ( <u>dzieci w wieku &lt; 12 lat</u> ) 29 w 12 krajach ( <u>dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli</u> )	Sponsor	CSL Behring
Okres obserwacji	średni okres leczenia 37,1 (SD: 9,8) miesiąca ( <u>dzieci w wieku &lt; 12 lat</u> ) średni okres leczenia 35,9 (SD: 11,04) miesiąca, mediana okresu leczenia: 36,8 (zakres: 7-49) miesiąca ( <u>dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli</u> )		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Oszacowania wielkości próby nie opisano. Do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rFIX-FP. W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono danych uzyskanych w badaniu podgrupy pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu. Do analizy skuteczności włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę profilaktyczną rFIX-FP (w publikacji dla populacji mieszanej określono, że ABR i AsBR analizowano u pacjentów, którzy otrzymali dany schemat leczenia przez ≥ 12 tygodni).		



**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Negrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**

Częstość zdarzeń określono z 95% dwustronnymi przedziałami ufności modelu statystycznym opartym o rozkład Poisson'a.

**Interwencja i komparatory**Dzieci w wieku < 12 lat:

**Profilaktyka:** pacjenci z fazy badania zostali przydzieleni do leczenia profilaktycznego rFIX-FP w schemacie co 7 (n = 18), co 10 (n = 2) i co 14 (n = 4) dni<sup>^</sup>. W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 25-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg. Po każdym 6-miesięcznym okresie badacz mógł zmienić częstość podawania na podstawie oceny skuteczności, bezpieczeństwa i przestrzegania zaleceń przez pacjenta. Leczenie kontynuowano przez około 30 miesięcy, aby osiągnąć minimalnie 100 dni ekspozycji.

Podanie doraźne w epizodach krwawienia następowało w dawce 35-75 IU/kg.

**Dodatkowe leczenie:** nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu

Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli:

**Profilaktyka:** Pacjenci z fazy badania zostali wyjściowo przydzieleni do leczenia profilaktycznego rFIX-FP w schemacie co 7 (n = 19), co 10 (n = 13) i co 14 (n = 27) dni<sup>^^</sup>. W schemacie cotygodniowym dopuszczono dawkę 35-50 IU/kg, a w co 10- lub 14-dniowym dawkę 50-75 IU/kg (przez okres pierwszych 6 miesięcy). Odstęp między kolejnymi dawkami i dawki podawanego leku były określone przez lekarza prowadzącego na podstawie dawek podawanych w ramach uprzedniego uczestnictwa w badaniu i/lub preferencji lekarza i pacjenta. Wszyscy pacjenci mogli przyjmować dawki w odstępach takich samych jak podczas badania *PROLONG-9FPb* lub wydłużyć ten odstęp. Po pierwszych 6 miesiącach dawkowanie mogło być zmieniane na wizycie kontrolnej co 6 miesięcy przez badacza na podstawie wyników skuteczności, bezpieczeństwa, stosowania się pacjenta do leczenia oraz jego preferencji. W okresie 6 miesięcy pomiędzy wizytami kontrolnymi dawka nie była zmieniana, chyba że było to niezbędne dla bezpieczeństwa pacjenta w ocenie badacza. Pacjenci dorośli mogli również wydłużyć okres między dawkami do 21 dni (dawka: 100 IU/kg) pod warunkiem dobrej kontroli (w ocenie lekarza prowadzącego) podczas wcześniejszej terapii co 14-dniowej przez co najmniej 6 miesięcy i oceny farmakokinetycznej z pojedynczą dawką 100 IU/kg rFIX-FP. Badanie było zaprojektowane, by umożliwić wszystkim pacjentom osiągnięcie co najmniej 100 dni ekspozycji.

**Dodatkowe leczenie:** nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu

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

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

**Populacja****Kryteria włączenia**Dzieci w wieku < 12 lat:

- Chłopców w wieku 0-11 lat
- Ciężka lub umiarkowanie ciężka hemofilia B (aktywność FIX ≤ 2 IU/dl)
- Wcześniejsze leczenie produktami FIX
- Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX w trakcie skryningu lub w wywiadzie (osobistym/rodzinnym)

Pacjenci mogli zostać włączeni do badania po ukończeniu badania *PROLONG-9FP* lub mogli zostać zarekrutowani bezpośrednio do badania *PROLONG 9FPc* po poddaniu się zabiegowi operacyjnemu w trybie planowym z użyciem rFIX-FP<sup>^</sup>.

Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli:

- Pacjenci z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią B (aktywność FIX ≤ 2 IU/dl)

**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Negrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**

Pacjenci mogli zostać włączeni do badania po ukończeniu badania *PROLONG-9FPb* lub mogli zostać zarekrutowani bezpośrednio do badania *PROLONG 9FPc* po poddaniu się zabiegowi operacyjnemu z użyciem rFIX-FP oraz kontynuowaniu profilaktyki rFIX-FP<sup>§</sup>.

<sup>^</sup> ostatecznie wszyscy pacjenci w wieku < 11 lat włączeni do badania *PROLONG-9FPc* uczestniczyli wcześniej w badaniu *PROLONG-9FP*;

<sup>§</sup> spośród 59 dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorosłych 52 zostało zarekrutowanych po wcześniejszym uczestnictwie w badaniu *PROLONG-9FPb*, a 7 zostało włączonych bezpośrednio do badania *PROLONG-9FPc* po wcześniejszym zabiegu operacyjnym.

Kryteria wykluczenia	■ Nie podano			
Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Masa ciała, średnia (SD)	Rasa, n (%)
<u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat</u>	24	7,0 (2-11)	28,6 (14,6)	Biała: 23 (95,2%) Czarna: 1 (4,8%) Azjatycka: 0
<u>Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli</u>	59	średnia: 36,1 (13-63)	BMI: Pacjenci w wieku 12-17 lat: 24,6 (6,33) Pacjenci dorośli: 23,8 (4,11)	Biała: 45 (76,3%) Azjatycka: 12 (20,3%) Czarna: 2 (3,4%)

**Przeptyw chorych**Dzieci w wieku < 12 lat:

24 pacjentów zostało włączonych do fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, opisanej w próbie *PROLONG-9FPc*, a 1 (4,2%) z nich zakończył ją przedwcześnie (po około 2,5 miesiąca profilaktycznego leczenia w 7-dniowym odstępie między kolejnymi dawkami 50 IU/kg, który to schemat wdrożono po terapii w dawce 75 IU/kg podawanej co 14 dni)

Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli:

59 pacjentów zostało włączonych do fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FPb*, opisanej w próbie *PROLONG-9FPc*, a 5 pacjentów zakończyło ją przedwcześnie: 1 z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu wycofania zgody na dalsze uczestnictwo w badaniu i 2 z powodu decyzji lekarza prowadzącego.

**Wyniki****Ocena skuteczności stosowania rFIX-FP:**

<u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat</u>					
Parametr	Podanie co 7 dni (n = 21)*	Podanie co 10 dni (n = 8)	Podanie co 14 dni (n = 8)		
AsBR	Mediana (IQR)	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 2,8)	1,1 (0,0; 3,4)	-
	Średnia (SD)	0,6 (1,3)	1,6 (2,5)	1,7 (2,0)	-
	% chorych bez epizodów krwawień	14 (66,7%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	-
ABR	Mediana (IQR)	2,0 (0,7; 4,7)	3,5 (0,8; 6,7)	5,6 (2,0; 6,9)	-
	Średnia (SD)	3,3 (3,6)	4,0 (3,6)	4,7 (3,1)	-

**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Negrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**

	% chorych bez epizodów krwawień	3 (14,3%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	-
ABR, krwotok do stawu	Mediana (IQR)	0,6 (0,0; 2,6)	2,0 (0,0; 3,8)	2,6 (0,0; 3,3)	-
	Średnia (SD)	1,8 (2,9)	2,5 (2,8)	2,0 (1,7)	-

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

Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli

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

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

**Porównanie skuteczności między poszczególnymi schematami dawkowania:**Dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorośli

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

**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Negrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**

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

\*\* z założeniem rozkładu Poisson'a;

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

^^ przez co najmniej 12 tygodni.

**Zużycie leku:**

<u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat</u>				
Parametr	Podanie co 7 dni (n = 21)	Podanie co 10 dni (n = 8)	Podanie co 14 dni (n = 8)	-
Leczenie profilaktyczne				
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	212,4 (34,4)	198,6 (44,8)	154,5 (11,3)	-
Liczba wlewów/pacjenta/miesiąc	4,3 (0,1)	3,0 (0,1)	2,1 (0,1)	-
Mediana dawki całkowitej/wlew (zakres) [IU/kg]	49,0 (22-86)	74,0 (40-82)	73,7 (56-82)	-
Ogółem (leczenie profilaktyczne i dodatkowe wlewy w przypadku wystąpienia zdarzenia krwawienia)				
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	231,2 (42,0)	224,2 (58,4)	185,4 (24,0)	-
Liczba wlewów/pacjenta/miesiąc	4,6 (0,4)	3,4 (0,3)	2,6 (0,3)	-
<u>Dzieci w wieku <math>\geq 12</math> lat i dorośli</u>				
Parametr	Podanie co 7 dni	Podanie co 10 dni	Podanie co 14 dni	Podanie co 21 dni
Mediana dawki (zakres) [IU/kg/wlew]	49,7 (19-90)	74,3 (38-86)	74,9 (7-106)	99,8 (85-111)
Średnia dawka miesięczna (SD) [IU/kg]	206,4 (43,39)	212,3 (26,26)	158,0 (17,92)	146,9 (5,53)

**Aktywność FIX w stanie równowagi (steady-state) [%]:**

<u>Dzieci w wieku &lt; 12 lat</u>				
Parametr	Podanie co 7 dni	Podanie co 10 dni	Podanie co 14 dni	-
Średnia (SD)	15,1 (4,1)	8,8 (5,7)	,2 (2,9)	-
Średnia (SD) – dzieci w wieku 0-5 lat	15,3 (3,8)	8,0 (2,5)	-	-
Średnia (SD) – dzieci w wieku 6-11 lat	15,0 (4,5)	6,9 (3,0)	-	-

**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Negrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**
Dzieci w wieku  $\geq 12$  lat i dorośli

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

**Ocena bezpieczeństwa**

Zdarzenie niepożądane	Dzieci w wieku $< 12$ lat		Dzieci w wieku $\geq 12$ lat i dorośli	
	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%) N = 24	Liczba epizodów	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%) N = 59
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	215	23 (95,8%)	330 <sup>^</sup>	51 (86,4%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane	14	7 (29,1%)	16	10 (16,9%)
Gorączka	15	10	-	-
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	15	8	10	7 (11,9%)
Ból stawów	10	6	25	19 (32,2%)
Ból głowy	9	5	12	6 (10,2%)
Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	-	-	6	6 (10,2%)

<sup>^</sup> zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse events*)

Dzieci w wieku  $< 12$  lat:

łącznie u 23 pacjentów (95,8% analizowanej populacji) zgłoszono 215 zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*). Większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a żadne z nich nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem.

Ciężkie AEs odnotowano u 7 pacjentów (29,1%) – wśród 14 zdarzeń 4 oceniono jako łagodne, 3 jako umiarkowane, a 7 uznano za poważne, ale żadne nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Wszystkie SAEs wymagały hospitalizacji. Obejmowały one: uraz głowy (4 zdarzenia), niedokrwistość (2 zdarzenia) i 1 przypadek ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, hemartroza stwierdzona dzień po wykonaniu artrocentezy prawego kolana (związany z nią poważny epizod krwawienia leczono 4 dawkami rFIX-FP, a skuteczność hemostatyczna uznano za doskonałą [*excellent*] – krwawienie to zostało włączone do oceny stosowania rFIX-FP w ramach podania okołozabiegowego), uszkodzenie mięśni (*muscle injury*), krwimocz, ból stawów, zagrażający życiu krwiak zewnątrz-trzoponowy z powodu upadku, ropień szczęki i krwawienie z nosa. Nie stwierdzono reakcji anafilaktycznych ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Dzieci w wieku  $\geq 12$  lat i dorośli:

łącznie u 51 pacjentów (86,4% analizowanej populacji) zgłoszono 330 zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent AEs*). Większość (97%) z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Ciężkie TEAEs odnotowano u 10 pacjentów (16,9%) – wśród 16 zdarzeń 5 oceniono jako łagodne, 5 jako umiarkowane, a 6 uznano za poważne. U jednego pacjenta otrzymującego rFIX-FP co 10 dni wystąpił krwotok wewnątrzczaszkowy, w wyniku którego zmarł on podczas trwania badania. Zdarzenie to nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem, gdyż było spowodowane wypadkiem motocyklowym. Za ciężkie zdarzenie uznane za związane ze stosowaną terapią co 7 dni uznano natomiast zakrzepicę tętniczą po przeprowadzeniu operacji wymiany stawu kolanowego i występujących po niej powikłaniach

**PROLONG-9FPc (publikacje Kenet 2020, Negrier 2016, Curtin 2020, Mancuso 2020, NCT02053792)**

pooperacyjnych, co wobec nieudanej trombektomii skończyło się amputacją udową (zastąpienie prawego kolana protezą uznano za czynnik przyczyniający się do obrzęku). Nie stwierdzono reakcji anafilaktycznych.

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

**Uwagi**

- Pacjenci mogli być włączeni do badania po wcześniejszym uczestnictwie w badaniu *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPb* lub bezpośrednio po przebytym zabiegu chirurgicznym z użyciem rFIX-FP. Ostatecznie większość pacjentów zostało włączonych po wcześniejszym uczestnictwie w badaniu wcześniejszej fazy (w tym wszyscy pacjenci w wieku  $< 12$  lat), a 7 z 59 w wieku  $\geq 12$  lat zostało włączonych po przebytym zabiegu.
- W publikacji *Negrier 2016* odnaleziono informacje o jednym dziecku, które w ramach fazy wydłużonej badania *PROLONG-9FP*, opisanej w badaniu *PROLONG-9FPc* w wieku 5 lat przeszło zabieg wycięcia zmiany barwnikowej. Odpowiedź hemostaticzną na podanie okołozabiegowe rFIX-FP badacze ocenili u niego jako bardzo dobrą. W publikacji *Curtin 2020* podano, że mediana dawki okołozabiegowej (przed, w trakcie i okresie pooperacyjnym) u tego pacjenta wyniosła 192,5 IU/kg.
- W badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak wyniki przedstawiono osobno dla poszczególnych schematów podania (co 7, 10, 14 i 21 dni) stosowanych w próbie.

**19.8.1.6 Hermans 2020**Tabela 158. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Hermans 2020*.

<i>Hermans 2020</i> (publikacja: <i>Hermans 2020</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	23 (Włochy, Belgia i Wielka Brytania)	Sponsor	CSL Behring
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Średnia obserwacji (SD) [tyg.]: 46,3 (34,7) we Włoszech, 19,2 (11,3) w Belgii i 29,7 (18,1) w Wielkiej Brytanii oraz 52 dla dotychczas stosowanych preparatów FIX</li> </ul>		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Podsumowanie tabelaryczne, graficzne i opisowe wskaźnika rocznej częstości krwawień (ABR i AsBR), odsetka chorych z brakiem krwawień (ogółem i spontanicznych) oraz zużycia leku na podstawie wyników chorych, którzy przyjmowali leczenie przez co najmniej 8 tygodni.</p> <p>Docelowo wielkość próby liczyła około 85 pacjentów, co stanowi około 40% szacowanej populacji chorych leczonych rFIX-FP w momencie zbierania danych.</p>		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Częstość epizodów krwawień</li> <li>▪ Zużycie leku</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			

**Hermans 2020 (publikacja: Hermans 2020)**

**Profilaktyka:** 100% chorych otrzymywało profilaktykę rFIX-FP: 61/73 (83,6%) pacjentów otrzymywało lek co 7-12 dni, 9 (12,3%) co 14 dni, a 2 (2,7%) co 15 dni; w przypadku chorych w wieku  $\leq 11$  lat 9 (90%) pacjentów otrzymywało lek co 7 dni lub rzadziej, w tym 3 pacjentów otrzymujących analizowaną terapię co 14-15 dni.

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemofilia B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości<sup>^</sup>), która była leczona rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni w 23 ośrodkach terapii hemofilii z terenów Włoch, Belgii i Wielkiej Brytanii</li> <li>▪ Dzieci (<math>\leq 11</math> lat) i dorośli oraz młodzież (<math>\geq 12</math> lat)</li> <li>▪ Płeć męska</li> <li>▪ Wcześniejsza terapia czynnikiem SHL-FIX (z ang. <i>standard half-life factor IX</i>)</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie zdefiniowano</li> </ul>				
Charakterystyka populacji (ogółem) i przepływ chorych	N	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Wcześniejszy preparat FIX, n (%)
Włochy	49	28,0 (15,1)	60,4 (20,3)	Profilaktyczne: 44 (89,8%) Doraźne: 5 (10,2%)	Nonakog alfa: 41 (83,7%) pdFIX: 8 (16,3%)
Belgia	10	33,4 (17,3)	66,4 (5,3)	Profilaktyczne: 7 (70,0%) Doraźne: 3 (30,0%)	Nonakog alfa: 10 (100%) pdFIX: 0 (0%)
Wielka Brytania	25	33,8 (16,4)	70,5 (15,8)	Profilaktyczne: 22 (88,0%) Doraźne: 3 (12,0%)	Nonakog alfa: 24 (96,0%) pdFIX: 1 (4,0%)

Hermans 2020 (publikacja: Hermans 2020)

### Wyniki

#### Ocena skuteczności klinicznej:

- Epizody krwawień:

Parametr	Włochy*		Belgia		Wielka Brytania	
	rFIX-FP (N = 44)	Wcześniejszy FIX (N = 44)	rFIX-FP (N = 7)	Wcześniejszy FIX (N = 7)	rFIX-FP (N = 22)	Wcześniejszy FIX (N = 22)
Średnia ABR (SD)	0,2 (0,4)	3,5 (5,7)	0,4 (0,8)	6,6 (3,4)	1,0 (0,9)	3,1 (1,4)
Średnia AsBR (SD)	0,02 (0,2)	0,7 (1,0)	0,0 (0,0)	3,0 (3,3)	0,4 (0,6)	2,0 (1,5)
Odsetek chorych z brakiem krwawień ogółem	84,1%	13,6%	71,4%	14,3%	36,4%	0%
Odsetek chorych z brakiem krwawień spontanicznych	97,7%	50,0%	100,0%	42,9%	63,6%	22,7%

\* badacze podali, że u pacjentów z włoskiego ośrodka w wieku  $\geq 12$  lat, średnia ABR/AsBR (SD) zmniejszyła się z 2,8 (2,0)/0,9 (1,1) do 0,1 (0,3)/0,03 (0,02) po przejściu z terapii FIX na rFIX-FP – odnotowano także wzrost odsetka pacjentów bez krwawień ogółem, jak i krwawień spontanicznych (były one odpowiednio 14,9 i 2,5 razy wyższe).

- Zużycie leku: redukcja średnich dawek stosowanej profilaktyki wyniosła w ośrodkach włoskich 54%, w ośrodkach z Belgii 71%, a w ośrodkach z Wielkiej Brytanii 59%; w przypadku tylko osób dorosłych podano dodatkowo, że średnie zużycie nonakogu alfa wynosiło 86,8 IU/kg/tydzień, natomiast rFIX-FP 39,7 IU/kg/tydzień, co oznaczało 54% redukcję

Parametr	Stany Zjednoczone		Belgia		Wielka Brytania	
	rFIX-FP (N = 44)	Wcześniejszy FIX (N = 44)	rFIX-FP (N = 7)	Wcześniejszy FIX (N = 7)	rFIX-FP (N = 22)	Wcześniejszy FIX (N = 22)
Średnia dawka, IU/kg/tydzień (SD)	38,6 (16,5)	84,4 (34,4)	30,3 (11,5)	103,1 (60,9)	29,2 (8,5)	71,7 (18,9)

#### Analiza bezpieczeństwa

Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa.

### Uwagi

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

## 19.8.1.7 Mancuso 2020a

Tabela 159. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Mancuso 2020a.

Mancuso 2020a (publikacja: Mancuso 2020a)

### Metodyka

Rodzaj badania	Badanie bez grupy kontrolnej		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB



**Mancuso 2020a** (publikacja: *Mancuso 2020a*)

<b>Liczba ośrodków</b>	3 (Stany Zjednoczone, Włochy i Niemcy)	<b>Sponsor</b>	CSL Behring
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zakres okresu leczenia: 4-31 miesięcy</li> </ul>		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Podsumowanie tabelaryczne i opisowe wskaźnika rocznej częstości krwawień (ABR) oraz przestrzegania zaleceń lekarskich przez chorych.		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość epizodów krwawień</li> <li>Przestrzeganie zaleceń lekarskich przez chorych</li> </ul>		

**Interwencja i komparatory**

**Profilaktyka:** 100% chorych otrzymywała profilaktykę rFIX-FP: w Stanach Zjednoczonych co 7 dni w dawce 40 IU/kg (n = 5) lub 50 IU/kg (n = 2); we Włoszech co 7 dni w dawce 28-45 IU/kg (n = 8), co 10 dni w dawce 35-41 IU/kg (n = 2) lub co 14 dni w dawce 50-58 IU/kg (N = 4); w Niemczech co 7 dni w dawce 24-50 IU/kg (n = 15).

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemofilia B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości), leczona rFIX-FP w 3 ośrodkach terapii hemofilii z terenów Stanów Zjednoczonych, Włoch i Niemiec</li> <li>Dzieci oraz dorośli i młodzież</li> <li>Płeć męska</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>	
<b>Charakterystyka populacji (ogółem) i przepływ chorych</b>	N	Zakres wieku [lata]
Stany Zjednoczone	7	6-44
Włochy	14	5-76
Niemcy	15	1-64

**Wyniki****Ocena skuteczności klinicznej:**

- Epizody krwawień:

Parametr	Stany Zjednoczone		Włochy	Niemcy
	Chorzy przestrzegający zaleceń (N = 4)	Chorzy nieprzestrzegający zaleceń (N = 3)	Chorzy przestrzegający zaleceń (N = 14)	Chorzy przestrzegający zaleceń (N = 15)
Median ABR (zakres)	0,50 (0,0-1,0)	0,00 (0,0-3,0)	0,00 (0,0-1,5)	0,66 (0,0-2,5)#
Liczba chorych, u których wystąpiły krwawienia	2	2	6	8

**Mancuso 2020a (publikacja: Mancuso 2020a)**

Rodzaj krwawień	Drobne <sup>^</sup> : utrata zębów (n = 1), do stawu (n = 1)	Poważne <sup>^^</sup> : w obrębie mięśnia biodrowo- lędźwiowego (n = 1), do określonego stawu (n = 1), do stawu (n = 1)	Drobne: pourazowe do stawu (n = 3), spontaniczne do stawu (n = 2)	Poważne: spontaniczne do stawu z zapaleniem błony maziowej (n = 1)	Pourazowe w obrębie mięśni (n = 3), pourazowe do stawu (n = 3), w obrębie oka (operacja, n = 1), spontaniczne do stawu (n = 3), do stawu (n = 1)
-----------------	---	---	---	---	--

# dane nie były dostępne dla 2 pacjentów;

<sup>^</sup> za drobne krwawienia uznawano epizody nie wymagające więcej niż 1-2 dawek;

<sup>^^</sup> za poważne krwawienia uznawano epizody wymagające leczenia w ośrodku zajmującym się hemofilią.

- Zużycie leku: w 2 spośród 3 biorących udział w próbie ośrodków wszyscy pacjenci przestrzegali zaleconego schematu leczenia. Tylko w amerykańskim ośrodku terapii hemofilii odsetek ten był niższy i wyniósł 57,1% – u 3 pacjentów stwierdzono brak zgodności z zalecaną terapią na skutek utraty ubezpieczenia (chorzy przeszedł na terapię doraźną), braku możliwości refundacji analizowanej terapii w ramach ubezpieczenia oraz niewystarczającego czasu i komunikacji ze strony rodziców do motywacji dziecka do przestrzegania zaleceń lekarskich. Badacze podali także informację o najniższej aktywności FIX (*trough*; %), która u chorych przestrzegających zaleceń w ośrodku amerykańskim wyniosła 8,4 (SD: 5,3), u pacjentów z tego ośrodka bez *adherence* 7,4 (SD: 5,7) oraz 14,2 (SD: 5,3) i 10,6 (SD: 8,4) odpowiednio u pacjentów z ośrodka włoskiego i niemieckiego (w ostatnim ośrodku nie były dostępne dane dla 4 pacjentów)

**Analiza bezpieczeństwa**

Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa.

**Uwagi**

- W próbie analizowano głównie informacje o przestrzeganiu przepisanej terapii (*treatment adherence*), który w przeciwieństwie do badań klinicznych nie mierzono bezpośrednią kontrolą zużycia fiołki, ale poprzez wywiad z pacjentem lub za pomocą dziennika wlewno prowadzonego przez chorego, który następnie porównywano z zaleconym przez lekarza schematem), a dodatkowo zaprezentowano skrótowo dane na temat skuteczności terapii rFIX-FP

**19.8.1.8 Oldenburg 2020**

Tabela 160. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Oldenburg 2020*.

**Oldenburg 2020 (publikacja: Oldenburg 2020)****Metodyka**

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	24 (Niemcy)	Sponsor	CSL Behring
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Średni okres leczenia ogółem: 39 tygodni, mediana: 37 tygodni (zakres 8-89)</li> <li>▪ Średni okres leczenia pacjentów z epizodami krwawienia: 36,9 tygodnia (mediana: 33; zakres: 8-89)</li> </ul>		

## Oldenburg 2020 (publikacja: Oldenburg 2020)

<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Podsumowanie tabelaryczne, graficzne i opisowe wskaźnika rocznej częstości krwawień (ABR) oraz zużycia leku na podstawie wyników chorych, którzy przyjmowali leczenie przez co najmniej 8 tygodni. Docelowo wielkość próby liczyła około 85 pacjentów, co stanowi około 50% szacowanej populacji chorych leczonych rFIX-FP w momencie zbierania danych. Pacjentów podzielono na podgrupę dzieci w wieku 0-11 lat oraz podgrupę mieszaną (młodzież i dorośli w wieku $\geq 12$ lat). Obliczenia zużycia tygodniowo oparto na podstawie dawkowania każdego z opisanych produktów i przedstawiono w jednostkach międzynarodowych na kilogram masy ciała na tydzień (IU/kg/tydzień), zdefiniowanych jako dawka na wlew (w IU), pomnożona przez liczbę wstrzyknięć tygodniowo i podzielona przez wagę pacjenta (w kg). Wskaźnik ABR obliczano jako liczbę zgłoszonych epizodów krwawień podzieloną przez czas leczenia (od 8 tygodni do 12 miesięcy) i pomnożoną przez 12.
---	---

<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Częstość epizodów krwawień</li> <li>▪ Zużycie leku</li> </ul>
-----------------------	---

## Interwencja i komparatory

**Profilaktyka:** Pacjenci otrzymywali leczenie rFIX-FP w postaci wlewu dożylnego, po wcześniejszym leczeniu nonacogiem alfa, pdFIX lub bez wcześniejszego leczenia.

**Grupa pediatryczna (0 - 11 lat):** rFIX-FP jako profilaktykę zastosowano u 12 pacjentów (zakres 29-91) w średniej tygodniowej dawce 45,0 IU/kg, w tym, 8 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 pacjent co 3,5 dnia, 1 co 9-11 dni, 1 co 12-13 dni i 1 co 14 dni.

**Grupa mieszana (dorośli i młodzież  $\geq 12$  lat):** rFIX-FP jako profilaktykę zastosowano u 60 pacjentów (zakres 21-82) w średniej tygodniowej dawce 44,1 IU/kg, w tym 41 pacjentów otrzymywało lek co 7 dni, 1 pacjent co 2-3 dni, 3 co 3,5 dnia, 2 co 4-6 dni, 9 co 9-11 dni, 3 co 14 dni i 1 co 21 dni.

**Podanie doraźne:** 2 pacjentów w grupie pediatrycznej i 7 w grupie mieszanej otrzymywało rFIX-FP doraźnie, w przypadku wystąpienia krwawienia lub okołozabiegowo.

## Populacja

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemofilia B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano jej stopnia ciężkości), która była leczona rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni</li> <li>▪ Dzieci oraz dorośli i młodzież</li> <li>▪ Płeć męska</li> <li>▪ Obecne (w tym przypadku wymagano co najmniej 8 tygodni wcześniejszego leczenia) lub brak wcześniejszego leczenia produktami FIX</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie zdefiniowano</li> </ul>

Charakterystyka populacji (ogółem) i przepływ chorych	N	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg] Mediana: 73,0 (zakres: 12,0-125,0)	Wcześniejsze leczenie, n (%) Doraźne: 16 (19,8%)	Wcześniejszy preparat FIX, n (%) Nonakog alfa: 51 (63,0%) pdFIX: 24 (29,6%)	Obecne leczenie, n (%) Profilaktyczne: 72 (88,9%) Doraźne: 9 (11,1%)
Ogółem	81	25,0 (SD 17,0) Mediana: 24,0 (zakres 2,0-76,0)	68,4 (SD: 24,1) Mediana: 73,0 (zakres: 12,0-125,0)	Profilaktyczne: 59 (72,8%) Doraźne: 16 (19,8%)	Nonakog alfa: 51 (63,0%) pdFIX: 24 (29,6%)	Profilaktyczne: 72 (88,9%) Doraźne: 9 (11,1%)

## Oldenburg 2020 (publikacja: Oldenburg 2020)

				Brak: 6 (7,4%)		
Grupa pediatryczna (0 - 11 lat)	14	4,6 (SD: 2,3) Mediana: 4,0 (zakres 2,0-10,0)	22,6 (SD: 12,7) Mediana: 16,5 (zakres 12,0-48,7)	Profilaktyczne: 6 (42,9%) Doraźne: 4 (28,6%) Brak: 4 (28,6%)	Nonakog alfa: 9 (64,3%) pdFIX: 1 (7,1%)	Profilaktyczne: 12 (85,7%) Doraźne: 2 (14,3%)
Grupa mieszana – dorośli i młodzież (≥ 12 lat)	67	31,4 (SD: 14,4) Mediana: 26,0 (zakres 12,0-76,0)	76,8 (SD: 12,2) Mediana: 75,0 (zakres 43,0-125,0)	Profilaktyczne: 53 (79,1%) Doraźne: 12 (17,9%) Brak: 2 (3,0%)	Nonakog alfa: 42 (62,7%) pdFIX: 23 (34,3%)	Profilaktyczne: 60 (89,6%) Doraźne: 7 (10,4%)

## Wyniki

## Ocena skuteczności klinicznej:

## Roczna częstość krwawień, populacja bez podziału na grupy (N = 51)

Leczenie profilaktyczne przed i po rozpoczęciu badania (*prophylaxis-to-prophylaxis*), ABR (średnia SD: SD); brak epizodów, n (%):

- rFIX-FP niezależnie od częstości wstrzyknięć (n = 42): 0,3 (SD: 0,6); brak epizodów krwawień n = 34 (81%)
- rFIX-FP stosowane co 7 dni (n = 28): 0,4 (SD: 0,7); brak epizodów krwawień n = 21 (75%)
- wcześniejsze leczenie FIX ogółem (n = 42): 2,6 (SD: 2,9); brak epizodów krwawień n = 10 (24%)
  - wcześniejsze leczenie nonakogiem alfa (n = 28): 3,2 (SD: 3,1); brak epizodów krwawień n = 4 (14%)
  - wcześniejsze leczenie pdFIX (n = 14): 1,4 (SD: 1,9); brak epizodów krwawień n = 6 (43%)

Zmiana leczenia z doraźnego na profilaktyczne (*demand-to-prophylaxis*), ABR (średnia SD: SD); brak epizodów, n (%):

- rFIX-FP niezależnie od częstości wstrzyknięć (n = 5): 0,2 (SD: 0,4); brak epizodów krwawień n = 4 (80%)
- rFIX-FP stosowane co 7 dni (n = 4): 0,3 (SD: 0,5); brak epizodów krwawień n = 3 (75%)
- wcześniejsze leczenie FIX ogółem (n = 5): 5,3 (SD: 2,8); brak epizodów krwawień n = 0 (0%)
  - wcześniejsze leczenie nonakogiem alfa (n = 3): 4,4 (SD: 3,4); brak epizodów krwawień n = 0 (0%)
  - wcześniejsze leczenie pdFIX (n = 2): 6,5 (SD: 2,1); brak epizodów krwawień n = 0 (0%)

## Roczna częstość krwawień, grupa pediatryczna i grupa mieszana:

Pacjenci pediatryczni (0 - 11 lat), ABR (średnia SD: SD); brak epizodów, n (%):

- rFIX-FP niezależnie od częstości wstrzyknięć (n = 4): 0,8 (SD: 1,0); brak epizodów krwawień n = 2 (50%)
- rFIX-FP stosowane co 7 dni (n = 3): 0,2 (SD: 0,6); brak epizodów krwawień n = 1 (33%)
- wcześniejsze leczenie FIX ogółem (n = 4): 0,8 (SD: 0,6); brak epizodów krwawień n = 1 (25%)
  - wcześniejsze leczenie nonakogiem alfa (n = 3): 1,1 (SD: 0,2); brak epizodów krwawień n = 0 (0%)
  - wcześniejsze leczenie pdFIX (n = 1): 0,0 (SD: 0,0); brak epizodów krwawień n = 1 (100%)

Dorośli i młodzież (≥ 12 lat), ABR (średnia SD: SD); brak epizodów, n (%):

- rFIX-FP niezależnie od częstości wstrzyknięć (n = 38): 0,2 (SD: 0,6); brak epizodów krwawień n = 32 (84%)
- rFIX-FP stosowane co 7 dni (n = 25): 0,3 (SD: 0,7); brak epizodów krwawień n = 20 (80%)

**Oldenburg 2020 (publikacja: Oldenburg 2020)**

- wcześniejsze leczenie FIX ogółem ((n = 38): 2,8 (SD: 3,0); brak epizodów krwawień n = 9 (24%)
  - wcześniejsze leczenie nonakogiem alfa (n = 25): 3,5 (SD: 3,2); brak epizodów krwawień n = 4 (16%)
  - wcześniejsze leczenie pdFIX (n = 13): 1,5 (SD: 2,0); brak epizodów krwawień n = 5 (38%)

Średnie tygodniowe zużycie leku:

Ogółem:

- 43,8 IU/kg rFIX-FP vs 82,3 IU/kg FIX ogółem (n = 59)
- 42,5 IU/kg rFIX-FP vs 85,5 IU/kg nonakog alfa (n = 42)
- 47,1 IU/kg rFIX-FP vs 74,5 IU/kg pdFIX (n = 17)

Pacjenci pediatryczni (0 - 11 lat):

- 51,1 IU/kg rFIX-FP vs 92,4 IU/kg FIX ogółem (n = 6)
- 43,2 IU/kg rFIX-FP vs 94,2 IU/kg nonakog alfa (n = 5)
- 90,9 IU/kg rFIX-FP vs 83,5 IU/kg pdFIX (n = 1)

Dorośli i młodzież (≥ 12 lat):

- 43,0 IU/kg rFIX-FP vs 81,2 IU/kg FIX ogółem (n = 53)
- 42,4 IU/kg rFIX-FP vs 84,3 IU/kg nonakog alfa (n = 37)
- 44,4 IU/kg rFIX-FP vs 74,0 IU/kg pdFIX (n = 16)

**Analiza bezpieczeństwa**

Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa.

**Uwagi**

- Wśród pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie innym produktem FIX, analizowano dodatkowo 52 tygodnie poprzedzające leczenie produktem rFIX-FP.
- W badaniu nie założono formalnej grupy kontrolnej, jednak dostępne były dane odnośnie zużycia leku oraz efektywności w zapobieganiu krwawieniom przy zastosowaniu wcześniejszych terapii (rFIX oraz pdFIX), które zostały zestawione z wynikami rFIX-FP uzyskanymi w badaniu i opisowo porównane.
- Leczenie profilaktyczne zdefiniowano jako leczenie zapobiegające epizodom krwawienia poprzez regularne wstrzyknięcia leku przez cały okres badania.
- Jako leczenie doraźne zdefiniowano każde wstrzyknięcie leku stosowaną w celu zatrzymania epizodów krwawienia lub w okresie okołoperacyjnym.
- W przypadku grupy pediatrycznej, różnice między podawaniem rFIX-FP, a wcześniejszym leczeniem należy interpretować ostrożnie ze względu na małą liczebność próby.

## 19.8.2 Badania oceniające produkt Alprolix

### 19.8.2.1 Kids B-LONG

Tabela 161. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kids B-LONG.

Kids B-LONG (publikacja Fischer 2017; NCT01440946)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVB
Liczba ośrodków	16 (międzynarodowe)	Sponsor	Biogen, Sobi

**Kids B-LONG (publikacja Fischer 2017; NCT01440946)**

**Okres obserwacji** Mediana pozostawania w badaniu : 49,4 (IQR: 47,6; 50,0) tygodni, w podgrupie chorych < 6 lat mediana ta wyniosła 48,0 (IQR: 37,0; 50,0) tygodni, natomiast w podgrupie chorych 6-11 lat 50,0 (IQR: 48,3; 50,5) tygodni; pacjentów włączono w okresie od 11 maja 2012 roku do 24 listopada 2014 roku.

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby** Oceniane parametry farmakokinetyczne oraz wyniki skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy, prezentując średnie, mediany oraz odsetki pacjentów.

**Interwencja i komparatory**

**Ocena farmakokinetyki:** po 72 godzinach wymywania (lub więcej) wcześniej stosowanego produktu FIX (ocena po 0, 0,5, 3, 10, 24 i 48 godzinach od podania dawki 50 IU/kg), oraz ocena produktu rFIX-Fc po 0, 0,5, 3, 10, 24, 72, 120 oraz 168 godzinach od podania dawki 50 IU/kg

**Interwencja:** rFIX-Fc– produkt Alprolix, początkowo 1 infuzja na tydzień (dożylnie) preparatu rFIX-Fc (Alprolix) w dawce 50-60 IU/kg. Kolejne dawki dostosowywano indywidualnie do pacjenta (maksymalna dawka 100 IU/kg, maksymalna częstość 2 razy w tygodniu)

**Dodatkowe leczenie:** bd.

**Leczenie zabronione:** bd.

**Populacja****Kryteria włączenia**

- Chłopcy w wieku < 12 lat
- Hemofilia B (aktywność FIX  $\leq$  2%; udokumentowane w kartotece medycznej pacjenta na podstawie badań laboratoryjnych)
- $\geq$  50 dni ekspozycji dla pacjentów na produkty FIX w ramach wcześniejszego leczenia (rekombinowane lub osoczo pochodne, w tym koncentrat czynników zespołu protrombiny; nie uwzględniano przy tym produktów krwiopochodnych m.in. osocza świeżo mrożonego)
- Brak wykrywalnego stężenia przeciwciał hamujących aktywność FIX obecnie lub w wywiadzie (obejmowało to, co najmniej dwa ujemne wyniki laboratoryjne i/lub prawidłowe wartości testów odzysku [recovery test] w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji na produkty FIX i brak objawów klinicznych wskazujących na obniżoną odpowiedź na podanie FIX; stwierdzenie inhibitorów w rodzinie nie wyklucza pacjentów z badania)
- Brak mierzalnej aktywności inhibitorów FIX w trakcie skryningu
- Waga  $\geq$  13 kg
- Przy rozpoznaniem HIV wymagane były następujące wartości parametrów laboratoryjnych: liczba płytek krwi  $\geq$  100000/l, liczba CD4  $\geq$  200/ $\mu$ l oraz miano wirusa < 400 kopii/ml
- Gotowość opiekuna prawnego do ukończenia szkolenia z zakresu korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta oraz do jego wykorzystywania w czasie próby
- Zdolność opiekuna prawnego do zrozumienia celu i ryzyka badania i wyrażenie świadomej zgody na udział w nim

**Kryteria wykluczenia**

- Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B
- Wstrząs anafilaktyczny związany z jakimkolwiek FIX lub dożylnym podaniem immunoglobuliny
- Aktywna choroba nerek lub wątroby (według oceny badacza i kartoteki medycznej)
- Poważna i klinicznie istotna choroba współwystępująca, która mogłaby uniemożliwić choremu udział w badaniu
- Obecne leczenie ogólnoustrojowe za pomocą chemioterapii i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem stosowania steroidów w leczeniu astmy lub terapii ostrych epizodów alergicznych bądź rutynowych szczepień
- Udział w innych badaniu klinicznych z wykorzystaniem leków w ciągu ostatnich 30 dni

**Kids B-LONG (publikacja Fischer 2017; NCT01440946)**

- Przeprowadzona operacja w ciągu 30 dni przed skryningiem (dopuszczono możliwość jego przeprowadzenia po minięciu tego okresu)

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (IQR) [lata]	Wcześniejsza częstość krwawień (w ciągu ostatniego roku), mediana (IQR)	Rodzaj wcześniej stosowanych FIX, n (%)
Populacja badania ogółem	30	5,0 (2,0; 8,0)	2,5 (0,0; 5,0)	Osoczo pochodne: 3 (10%) Rekombinowane: 28 (93%)
Dzieci < 6 lat	15	2,0 (2,0; 4,0)	3,0 (0,0; 5,0)	Osoczo pochodne: 2 (13%) Rekombinowane: 14 (93%)
Dzieci 6-11 lat	15	8,0 (7,0; 9,0)	2,0 (0,0; 5,0)	Osoczo pochodne: 1 (7%) Rekombinowane: 14 (93%)

**Przebieg chorych**

W badaniu *Kids B-LONG* uwzględniono 30 pacjentów – każdy z nich otrzymał przynajmniej 1 dawkę przewidzianego w badaniu leczenia i zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wśród tych chorych, 15 było w wieku < 6 lat, natomiast pozostałych 15 stanowiło grupę wiekową 6-11 lat. Ocena farmakokinetyczną przeprowadzono u 24 chorych (11 z grupy < 6 lat oraz 13 z grupy 6-11 lat). Badanie *Kids B-LONG* ukończyło 27 (90%) uczestniczących chorych, natomiast 3 (10%) pacjentów zakończyło badanie przedwcześnie: 2 (6,7%) z powodu utraty z obserwacji (po jednym w każdej z grup wiekowych) oraz 1 w wyniku decyzji lekarza (pacjent w grupie dzieci < 6 lat).

**Wyniki****Ocena farmakokinetyczna, podgrupa < 6 lat (n = 11) vs 6-11 lat (n = 13), średnia (95% CI)**

- IR [(IU/dl)/(IU/kg)]: 0,6 (0,5; 0,7) vs 0,7 (0,6; 0,8)
- AUC [IU×h/dl]: 22,7 (20,3; 25,4) vs 28,5 (24,5; 33,3)
- $t_{1/2}$  [h]: 66,5 (55,9; 79,1) vs 70,3 (61,0; 81,2)
- CL [ml/h/kg]: 4,4 (3,9; 4,9) vs 3,5 (3,0; 4,1)
- $V_{ss}$  [dl/kg]: 365,1 (316,2; 421,6) vs 289,0 (236,7; 352,9)
- MRT [h]: 83,7 (71,8; 97,5) vs 82,5 (72,7; 93,6)

**Ocena skuteczności klinicznej:**

Odsetek chorych z  $\geq 1$  epizodem krwawienia: 20 (66,7%) ogółem, 9 (60,0%) < 6 lat, 11 (73,3%) 6-11 lat

Średnioroczna częstość krwawień (ABR), mediana (IQR), populacja ogółem vs pacjenci < 6 lat vs pacjenci 6-11 lat

- ABR: 2,0 (0,0; 3,1) vs 1,1 (0,0; 2,9) vs 2,1 (0,0; 4,2)
- AsBR: 0,0 (0,0; 1,2) vs 0,0 (0,0; 1,1) vs 0,0 (0,0; 2,1)
- ABR, krwotoki pourazowe: 0,5 (0,0; 2,2) vs 0,0 (0,0; 2,2) vs 1,1 (0,0; 2,2)
- ABR, krwotoki do stawów: 0,0 (0,0; 1,1) vs 0,0 (0,0; 0,0) vs 1,1 (0,0; 2,1)

Przeciętna dawka/infuzję potrzebna do zatrzymania epizodu krwawienia, mediana (IQR) [IU/kg]: 63,5 (48,9; 99,4) ogółem, 63,7 (50,7; 95,5) dzieci < 6 lat, 62,9 (47,2; 106,6) dzieci 6-11 lat

Przeciętna tygodniowa dawka profilaktyczna, mediana (IQR) [IU/kg]: 58,6 (52,3; 64,8) ogółem, 59,4 (53,0; 64,8) dzieci < 6 lat, 57,8 (51,7; 65,0) dzieci 6-11 lat

**Analiza bezpieczeństwa**

Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego, a ciężkie nasilenie zaobserwowano jedynie w przypadku urazu głowy (1 przypadek u dziecka w wieku < 6 lat) oraz infekcji ucha (również 1 przypadek w grupie < 6 lat). Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (łagodne u 6 pacjentów i umiarkowane u 1), upadki (łagodne u 4 i umiarkowane u 2), urazy głowy (łagodne u 3 i ciężkie u 1) oraz gorączka (łagodna u 3, umiarkowana u 1). Autorzy podali, że 26 (87%) chorych miało więcej niż 1 zdarzenie niepożądane: 12 (80%) w grupie < 6 lat oraz 14 (93%) w grupie 6-11 lat.

**Kids B-LONG (publikacja Fischer 2017; NCT01440946)**

U jednego chorego w wieku 3 lat stwierdzono spadek apetytu, który badacze uznali za AE związane z prowadzonym leczeniem (zdarzenie miało łagodne nasilenie, nie zostało uznane za ciężkie i choć nie ustąpiło do końca badania, nie doprowadziło do zmian w terapii ani jej zaprzestania). U 4 pacjentów (3 w wieku < 6 lat i 1 w wieku 6-11 lat) stwierdzono 11 ciężkich zdarzeń niepożądanych – żadne z nich nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem.

U żadnego pacjenta w próbie *Kids B-LONG* nie stwierdzono inhibitorów (przeciwciał neutralizujących) rFIX-Fc. Szacowana częstość występowania inhibitorów wyniosła 0% (95% CI: 0,0; 14,3). Nie odnotowano żadnego przypadku wstrząsu anafilaktycznego, jak i poważnych reakcji nadwrażliwości na rFIX-Fc, ani także zdarzeń zakrzepowych i zgonów.

**Uwagi**

Pacjenci biorący udział w badaniu *Kids B-LONG* mogli następnie uczestniczyć w dodatkowym badaniu B-YOND, gdzie mogli kontynuować leczenie preparatem Alprolix.

**19.8.2.2 B-YOND**Tabela 162. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania B-YOND.

<b>B-YOND (publikacje Pasi 2017, Pasi 2020; NCT01425723)</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVB
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (międzynarodowe)	<b>Sponsor</b>	Biogen, Sobi
<b>Okres obserwacji</b>	brak szczegółowych danych, podano że odcięcie danych dla przedstawionej analizy nastąpiło 17 października 2014 r.		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Oceniane parametry farmakokinetyczne oraz wyniki skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy, prezentując średnie, mediany oraz odsetki pacjentów.		
<b>Interwencja i komparatory</b>			
<b>Ocena farmakokinetyki:</b> nie prowadzono			
<b>Interwencja:</b> rFIX-Fc – produkt Alprolix, podawany w schematach:			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Profilaktyka cotygodniowa:</b> 20-110 IU/kg rFIX-Fc co tydzień</li> <li>• <b>Profilaktyka indywidualna:</b> 100 IU/kg rFIX-Fc co 8-16 dni, z dawkowaniem ustalonym na podstawie profilu obserwowanego w badaniu macierzystym, oraz indywidualnego profilu PK</li> <li>• <b>Profilaktyka zmodyfikowana:</b> grupa otrzymywała całkowicie spersonalizowaną terapię (w przypadku osób w wieku &lt; 12 lat, dawkowanie mogło być dopasowane z maksymalną dawką 100 IU/kg)</li> </ul>		
<b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.			
<b>Leczenie zabronione:</b> bd.			
<b>Populacja</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ukończenie badania <i>Kids B-LONG</i> lub <i>B-LONG</i> oraz wyrażenie zgody na udział w badaniu (w przypadku osób niepełnoletnich, zgody udzielał prawny opiekun)</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wysoka aktywność inhibitorów (miano <math>\geq 5,00</math> BU/ml, potwierdzone w dwóch kolejnych niezależnych pomiarach w odstępie 2-4 tygodni)</li> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym</li> </ul>		



**B-YOND (publikacje Pasi 2017, Pasi 2020; NCT01425723)**

- Brak możliwości współpracy w zakresie czynności niezbędnych do prowadzenia badania

Charakterystyka populacji	Charakterystyka	Dzieci < 6 lat, WP (n = 13)	Dzieci 6-11 lat, WP (n = 10)	Dzieci 6-11 lat, IP (n = 5)	
	Wiek, mediana (zakres) [lata]		3 (3; 5)	9 (7; 10)	11 (9; 12)
	Charakterystyka pacjentów uczestniczących wcześniej w próbie B-LONG	WP (n = 51)	IP (N = 31)	MP (N = 17)	ET (n = 15)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		29 (13; 62)	34 (13; 63)	33 (19; 63)	25 (20; 62)

**Przebieg chorych**

- W najbardziej aktualnej publikacji opisującej badanie B-YOND (Pasi 2020) podano, że w fazie wydłużonej uwzględniono 120 pacjentów: 93 (77,5%) w wieku przynajmniej 12 lat (z badania B-LONG) oraz 27 (22,5%) w wieku 12 lat lub mniej (z badania Kids B-LONG)
- W grupie 93 osób w wieku 12 lat lub więcej, 75 (80,6%) ukończyło badanie B-YOND, natomiast 18 (19,4%) zakończyło leczenie przedwcześnie:
  - Brak skuteczności, n = 1 (1,1%)
  - Utrata z obserwacji, n = 3 (3,2%)
  - Wycofanie zgody na udział w badaniu, n = 4 (4,3%)
  - Inne przyczyny: 10 (10,8%)
- W grupie 27 osób w wieku < 12 lat, 23 (85,2%) ukończyło badanie B-YOND, natomiast 4 (14,8%) zakończyło leczenie przedwcześnie:
  - decyzja lekarza: n = 2 (7,4%)
  - wycofanie zgody na udział w badaniu: n = 1 (3,7%)
  - inne przyczyny: 1 (3,7%)

**Wyniki****Populacja ≥ 12 lat (uczestnicy badania B-LONG):**

- ABR
  - WP: mediana: 2,30, IQR: 0,40; 5,20
  - IP mediana: 1,90, IQR: 0,80; 4,00
  - MP mediana: 2,90, IQR: 1,10; 5,40
- ABR, spontaniczne
  - WP mediana: 0,90, IQR: 0,00; 3,00
  - IP mediana: 0,70, IQR: 0,20; 1,90
  - MP mediana: 0,40, IQR: 0,00; 2,00
- ABR, pourazowe
  - WP mediana: 0,50, IQR: 0,00; 1,90
  - IP mediana: 0,50, IQR: 0,00; 1,60
  - MP mediana: 1,10, IQR: 0,30; 2,90
- ABR, krwotok do stawu
  - WP mediana: 0,70, IQR: 0,00; 3,60
  - IP mediana: 1,60, IQR: 0,40; 3,60

**B-YOND (publikacje Pasi 2017, Pasi 2020; NCT01425723)**

- MP mediana: 1,50, IQR: 0,40; 2,90
- ABR, krwotok do stawu spontaniczny
  - WP mediana: 0,40, IQR: 0,00; 2,30
  - IP mediana: 0,40, IQR: 0,00; 1,40
  - MP mediana: 0,30, IQR: 0,00; 1,40
- Dawka cotygodniowej profilaktyki [IU/kg/tydzień]
  - WP mediana: 48,50, IQR: 39,90; 61,10
  - IP mediana: 50,80, IQR: 47,30; 70,10
  - MP mediana: 68,20, IQR: 43,80; 100,10
- Odstęp pomiędzy dawkami [dni]
  - WP mediana: 7,00, IQR: 7,00; 7,00
  - IP mediana: 13,60, IQR: 10,00; 14,00
  - MP mediana: 6,60, IQR: 4,40; 7,00

**Populacja < 12 lat (uczestnicy badania Kids B-LONG):**

- ABR
  - < 6 lat ,WP mediana: 1,00, IQR: 0,00; 2,30
  - 6 do 11 lat ,WP mediana: 1,10, IQR: 0,50; 2,30
  - 6 do 11 lat ,IP mediana: 3,70, IQR: 3,50; 5,20
- ABR, spontaniczne
  - < 6 lat ,WP mediana: 0,00, IQR: 0,00; 1,10
  - 6 do 11 lat ,WP mediana: 0,10, IQR: 0,00; 1,70
  - 6 do 11 lat ,IP mediana: 0,70, IQR: 0,60; 1,10
- ABR, pourazowe
  - < 6 lat ,WP mediana: 0,50, IQR: 0,00; 2,00
  - 6 do 11 lat ,WP mediana: 0,50, IQR: 0,00; 1,00
  - 6 do 11 lat ,IP mediana: 2,40, IQR: 0,90; 2,60
- ABR, krwotok do stawu
  - < 6 lat ,WP mediana: 0,00, IQR: 0,00; 2,20
  - 6 do 11 lat ,WP mediana: 0,80, IQR: 0,00; 1,70
  - 6 do 11 lat ,IP mediana: 0,90, IQR: 0,30; 2,40
- ABR, krwotok do stawu spontaniczny
  - < 6 lat ,WP mediana: 0,00, IQR: 0,00; 1,10
  - 6 do 11 lat ,WP mediana: 0,00, IQR: 0,00; 1,40
  - 6 do 11 lat ,IP mediana: 0,00, IQR: 0,00; 0,30
- Dawka cotygodniowej profilaktyki [IU/kg/tydzień]
  - < 6 lat ,WP mediana: 64,60, IQR: 53,70; 69,00
  - 6 do 11 lat ,WP mediana: 60,00, IQR: 52,10; 62,50
  - 6 do 11 lat ,IP mediana: 67,70, IQR: 64,30; 67,90
- Odstęp pomiędzy dawkami [dni]
  - < 6 lat ,WP mediana: 7,00, IQR: 7,00; 7,00
  - 6 do 11 lat ,WP mediana: 7,00, IQR: 7,00; 7,10
  - 6 do 11 lat ,IP mediana: 10,20, IQR: 10,10; 10,90

**B-YOND (publikacje Pasi 2017, Pasi 2020; NCT01425723)****Analiza bezpieczeństwa**

- Wytworzenie inhibitora, ogółem 0/120 (0,0%)
- Przerwanie leczenia z powodu AEs, ogółem 1/120 (0,8%)
- Reakcje anafilaktyczne, ogółem 0/120 (0,0%)
- Zgony, ogółem 0/120 (0,0%)
- AEs
  - Ogółem 110/120 (91,7%)
  - Uczestnicy *B-LONG* 84/93 (90,3%)
  - Uczestnicy *Kids B-LONG* 26/27 (96,3%)
- SAEs
  - Ogółem 36/120 (30,0%)
  - Uczestnicy *B-LONG* 31/93 (33,3%)
  - Uczestnicy *Kids B-LONG* 5/27 (18,5%)
- Ból głowy
  - Ogółem 18/120 (15,0%)
  - Uczestnicy *B-LONG* 15/93 (16,1%)
  - Uczestnicy *Kids B-LONG* 3/27 (11,1%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła
  - Ogółem 17/120 (14,2%)
  - Uczestnicy *B-LONG* 14/93 (15,1%)
  - Uczestnicy *Kids B-LONG* 3/27 (11,1%)
- Upadek
  - Ogółem 16/120 (13,3%)
  - Uczestnicy *B-LONG* 7/93 (7,5%)
  - Uczestnicy *Kids B-LONG* 9/27 (33,3%)
- Ból stawów
  - Ogółem 14/120 (11,7%)
  - Uczestnicy *B-LONG* 10/93 (10,8%)
  - Uczestnicy *Kids B-LONG* 4/27 (14,8%)
- Wymioty
  - Ogółem 12/120 (10,0%)
  - Uczestnicy *B-LONG* 7/93 (7,5%)
  - Uczestnicy *Kids B-LONG* 5/27 (18,5%)
- Gorączka
  - Ogółem 11/120 (9,2%)
  - Uczestnicy *B-LONG* 5/93 (5,4%)
  - Uczestnicy *Kids B-LONG* 6/27 (22,2%)
- Kaszel
  - Ogółem 8/120 (6,7%)
  - Uczestnicy *B-LONG* 5/93 (5,4%)
  - Uczestnicy *Kids B-LONG* 3/27 (11,1%)
- Skaleczenia

**B-YOND (publikacje Pasi 2017, Pasi 2020; NCT01425723)**

- Ogółem 8/120 (6,7%)
- Uczestnicy B-LONG 5/93 (5,4%)
- Uczestnicy Kids B-LONG 3/27 (11,1%)
- Alergia sezonowa
  - Ogółem 7/120 (5,8%)
  - Uczestnicy B-LONG 3/93 (3,2%)
  - Uczestnicy Kids B-LONG 4/27 (14,8%)
- TRAEs
  - Ogółem 4/120 (3,3%)
  - Uczestnicy B-LONG 4/93 (4,3%)
  - Uczestnicy Kids B-LONG 0/27 (0,0%)

**Uwagi**

- Wyniki przedstawiono z nowszej publikacji *Pasi 2020*, przedstawiającej dane odzwierciedlające do 5 lat profilaktyki rFIX-Fc
- Leczenie doraźne epizodów krwawień prowadzono w dawce ustalonej indywidualnie; pacjenci w wieku  $\geq 12$  lat mogli przejść z leczenia profilaktycznego na leczenie doraźne za zgodą lekarza prowadzącego (dzieci w wieku  $< 12$  lat nie mogły zakończyć profilaktycznego leczenia)
- W badaniu nie prowadzono oceny farmakokinetycznej
- WP – cotygodniowa profilaktyka, IP – indywidualna profilaktyka, MP – zmodyfikowana profilaktyka
- Z uwagi na obszerność prezentowanych charakterystyk wyjściowych, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie wiek, natomiast pełna charakterystyka populacji badania znajduje się w tabeli w osobnym rozdziale poświęconym populacji badania

**19.8.2.3 B-LONG**Tabela 163. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania B-LONG.**B-LONG (publikacje Powell 2013, Powell 2015 oraz Shapiro 2019, NCT01027364)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie bez randomizacji, jednoramienne, III fazy, bez zaślepienia		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IID
<b>Liczba ośrodków</b>	50 (17 krajów)	<b>Sponsor</b>	Biogen Idec.
<b>Okres obserwacji</b>	bd. (ocenę prowadzono do momentu, gdy 53 pacjentów uzyskało przynajmniej 50 dni ekspozycji na leczenie)		

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby**

- Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę rFIX-Fc w okresie obserwacji, bezpieczeństwo w populacji otrzymującej przynajmniej jedną dawkę rFIX-Fc lub rFIX. Wyniki dla poszczególnych ramion przedstawiono opisowo, w postaci median z odstępem międzykwartylowym (IQR). Wykonano porównanie ramienia profilaktyki z ramieniem podania doraźnego w zakresie rocznej częstości krwawień, wykorzystując model ujemnej regresji dwumianowej. Wyniki oceny farmakokinetycznej podsumowano w postaci średnich geometrycznych wraz z ich 95% przedziałem ufności
- Wielkość próby oszacowano tak, by z mocą 95% wykryć klinicznie istotną różnicę 50% lub więcej w rocznej częstości krwawień (pomiędzy grupą profilaktyki, a grupą podania doraźnego)

**B-LONG (publikacje Powell 2013, Powell 2015 oraz Shapiro 2019, NCT01027364)**

### Interwencja i komparatory

- Pacjentów przydzielono do 4 grup leczenia
- Grupa 1: cotygodniowa profilaktyka dawką 50 IU/kg rFIX-Fc, z możliwością dostosowania dawki w razie konieczności
- Grupa 2: profilaktyka z dopasowanym czasem podawania leku, początkowo podawano 100 IU/kg rFIX-Fc co 10 dni, z możliwością dopasowania tego odstępu w miarę konieczności
- Grupa 3: jedynie podanie doraźne w dawce 20-100 IU/kg rFIX-Fc (nie uwzględniono tej grupy w niniejszej analizie)
- Grupa 4: jedynie leczenie okołoperacyjne (nie uwzględniono tej grupy w niniejszej analizie)

### Populacja

#### Kryteria włączenia

- Pisemna zgoda na udział w badaniu (zgoda opiekuna w przypadku chorych < 18 lat)
- Osoby płci męskiej  $\geq 12$  lat
- Masa ciała  $\geq 40$  kg
- Ciężka hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX  $\leq 2$  IU/dl ( $\leq 2\%$ ) w ocenie centralnego laboratorium w trakcie skryningu. Jeśli wynik wskazywał na aktywność FIX  $> 2$  IU/dl, ciężkość hemofilii potwierdzano dodatkowo wcześniejszymi wynikami certyfikowanych laboratoriów wskazujących na aktywność FIX  $\leq 2$  IU/dl, lub dokumentacją wskazującą na obecność genotypu skutkującego ciężką hemofilią typu B
- Wcześniejsze leczenie, zdefiniowane przez przynajmniej 100 dni ekspozycji na jakikolwiek rekombinowany lub osoczopochodny preparat FIX (podanie świeżego preparatu mrożonego osocza nie było liczone jako ekspozycja na FIX)
- Zdarzenia krwawienia podczas leczenia lub przy jego braku w ciągu ostatnich 12 tygodni, udokumentowane w dokumentacji medycznej pacjenta
- $\geq 8$  krwawień w trakcie ostatnich 52 tygodni przed włączeniem do badania w przypadku wcześniejszego stosowania jedynie leczenia doraźnego
- Liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000$  komórek/ul
- Prawidłowa czynność układu immunologicznego w ocenie badacza (na podstawie dokumentacji medycznej pacjenta)
- W przypadku zakażenia HIV, liczba kopii wirusa  $< 400$ /ml
- Czas protrobinowy (wskaźnik INR)  $< 1,40$
- W przypadku pacjentów kwalifikowanych do ramienia oceniającego podanie okołozabiegowe, wymagano dużego zabiegu chirurgicznego

#### Kryteria wykluczenia

- Obecność inhibitora w wywiadzie, lub obecnie stwierdzona obecność inhibitora na podstawie wyników badań laboratoryjnych- za dodatni wynik uznawano wartości  $\geq 0,6$  jednostek Bethesda (BU)/ml ( $\geq 1,0$  BU/ml w przypadku laboratoriów, które stosowały wcześniejsze kryterium detekcji inhibitora 1 BU/ml); obecność inhibitora w wywiadzie rodzinnym nie dyskwalifikowała pacjenta z udziału w badaniu
- Inne zaburzenia krzepnięcia krwi współtowarzyszące hemofilii typu B
- Wcześniejsze zdarzenia anafilaksji związane z podaniem jakiegokolwiek preparatu FIX lub preparatu dożylnego immunoglobuliny
- Nieprawidłowa czynność nerek zdefiniowana przez stężenie kreatyniny w osoczu  $> 2$  mg/dl
- Aktywna choroba wątroby zdefiniowana przez wynik badania AST lub ALT powyżej 5-krotnej wartości górnej granicy normy
- W przypadku chorych uwzględnionych w podgrupie z sekwencyjną oceną rFIX: alergia na białka pochodzące od chomika chińskiego
- Jakakolwiek współtowarzysząca istotna klinicznie choroba, która w opinii badacza uniemożliwiła udział pacjenta w badaniu

**B-LONG (publikacje Powell 2013, Powell 2015 oraz Shapiro 2019, NCT01027364)**

- Brak możliwości rezygnacji, lub brak chęci do rezygnacji z dodatkowych dawek FIX przed aktywnością sportową, lub ogólnie przed wzmożoną aktywnością fizyczną
- Stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 12 tygodni przed włączeniem do badania, z wyjątkiem stosowania: rybawiryny, leków przeciw HCV lub HIV, systemowych kortykosteroidów (maksymalnie 2 dorażne podania w ciągu 7 dni w dawce  $\leq 1$  ) mg/kg oraz wziewnych kortykosteroidów
- Włączenie w ciągu ostatnich 30 dni do innych badań klinicznych oceniających leki eksperymentalne
- Brak możliwości regularnego uzupełniania informacji odnośnie podań leku oraz epizodów krwawień w elektronicznym dzienniku pacjenta, bez odpowiedniego wsparcia ze strony opiekunów w tym zakresie (w ocenie badaczy)

Charakterystyka populacji	Charakterystyka	Grupa 1	Grupa 2	Łącznie
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	28 (12; 71)	33 (12; 62)	30 (12; 71)

- Przebieg chorych**
- W badaniu uwzględniono 123 pacjentów z hemofilią B
  - W grupie 1 oraz 2 (leczenie profilaktyczne) uwzględniono odpowiednio 63 (51,2%) oraz 29 (23,6%) chorych, w grupie 3 oraz 4 (podanie dorażne lub okołozabiegowe, grupy nie opisywane w niniejszej analizie) odpowiednio 27 (22,0%) oraz 12 (9,8%) chorych (4 włączonych jedynie w ramach oceny zabiegu oraz 8 z pozostałych grup)
  - W grupach 1 oraz 2 w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono odpowiednio 61/63 (96,8%) oraz 26/29 (89,7%) pacjentów
  - Leczenie przedwcześnie zakończyło 4/63 (6,3%) chorych z grupy 1 oraz 2/29 (6,9%) z grupy 2: przyczynami zakończenia leczenia w grupie 1 były: wycofanie zgody (1 [1,2%] chory), AEs (1 [1,2%] chory), utrata z obserwacji (1 [1,2%] chory), złamanie protokołu (1 [1,2%] chory) natomiast przyczyną w grupie 2 było wycofanie zgody na udział w badaniu w obu przypadkach
  - Wszyscy (n = 123) pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa

**Wyniki**

- ABR do stawów
  - rFIX-Fc (grupa 1), średnia: 1,10 (95% CI: 0,00; 4,00)
  - rFIX-Fc (grupa 2), średnia: 0,40 (95% CI: 0,00; 3,20)
- ABR do stawów, spontaniczne
  - rFIX-Fc (grupa 1), średnia: 1,00 95% CI: 0,00; 2,10)
  - rFIX-Fc (grupa 2), średnia: 0,00 (95% CI: 0,00; 1,70)
- ABR do stawów, pourazowe
  - rFIX-Fc (grupa 1), średnia: 0,00 (95% CI: 0,00; 1,10)
  - rFIX-Fc (grupa 2), średnia: 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00)
- ABR do mięśni
  - rFIX-Fc (grupa 1), średnia: 0,00 (95% CI: 0,00; 1,00)
  - rFIX-Fc (grupa 2), średnia: 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00)
- ABR do mięśni, spontaniczne
  - rFIX-Fc (grupa 1), średnia: 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00)
  - rFIX-Fc (grupa 2), średnia: 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00)
- ABR do mięśni, pourazowe
  - rFIX-Fc (grupa 1), średnia: 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00)

**B-LONG (publikacje Powell 2013, Powell 2015 oraz Shapiro 2019, NCT01027364)**

- rFIX-Fc (grupa 2), średnia: 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00)
- Dawka cotygodniowej profilaktyki
  - rFIX-Fc (grupa 1), ogółem: mediana: 45,20 (zakres: 25,00; 74,30)
  - rFIX-Fc (grupa 1), ostatnie 6 miesięcy badania: mediana: 40,70 (zakres: 21,30; 82,70)
  - rFIX-Fc (grupa 1), ostatnie 3 miesiące badania: mediana: 40,50 (zakres: 16,70; 87,60)
- Odsetek krwawień zatrzymywanych 1 iniekcją: rFIX-Fc (grupa 1), n/N (%): 575/636 (90,4%)
- Odsetek krwawień zatrzymywanych 2 iniekcjami: rFIX-Fc (grupa 1), n/N (%): 44/636 (6,9%)
- Odsetek krwawień zatrzymywanych 3 iniekcjami rFIX-Fc (grupa 1), n/N (%): 17/636 (2,7%)
- Dawka potrzebna do zatrzymania krwawienia, rFIX-Fc (grupa 1): mediana: 46,07 (IQR: 32,86; 57,03)

**Analiza bezpieczeństwa**

- AEs
  - Grupa 1 45/63 (71,4%)
  - Grupa 2 23/29 (79,3%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła
  - Grupa 1 13/63 (20,6%)
  - Grupa 2 4/29 (13,8%)
- Grypa
  - Grupa 1 5/63 (7,9%)
  - Grupa 2 0/29 (0,0%)
- Ból stawów
  - Grupa 1 6/63 (9,5%)
  - Grupa 2 2/29 (6,9%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych
  - Grupa 1 4/63 (6,3%)
  - Grupa 2 2/29 (6,9%)
- Ból głowy
  - Grupa 1 2/63 (3,2%)
  - Grupa 2 2/29 (6,9%)
- Nadciśnienie
  - Grupa 1 3/63 (4,8%)
  - Grupa 2 2/29 (6,9%)
- Zawroty głowy
  - Grupa 1 3/63 (4,8%)
  - Grupa 2 2/29 (6,9%)
- Zapalenie zatok
  - Grupa 1 3/63 (4,8%)
  - Grupa 2 2/29 (6,9%)
- Biegunka
  - Grupa 1 3/63 (4,8%)
  - Grupa 2 1/29 (3,4%)
- Ból mięśni
  - Grupa 1 2/63 (3,2%)

**B-LONG (publikacje Powell 2013, Powell 2015 oraz Shapiro 2019, NCT01027364)**

- Grupa 2 2/29 (6,9%)
- Nieżyt nosa
  - Grupa 1 3/63 (4,8%)
  - Grupa 2 1/29 (3,4%)
- SAEs
  - Grupa 1 5/63 (7,9%)
  - Grupa 2 4/29 (13,8%)
- Wytworzenie inhibitora
  - Grupa 1 0/63 (0,0%)
  - Grupa 2 0/29 (0,0%)
- Reakcje anafilaktyczne
  - Grupa 1 0/63 (0,0%)
  - Grupa 2 0/29 (0,0%)
- Zgony
  - Grupa 1 0/63 (0,0%)
  - Grupa 2 0/29 (0,0%)

**Uwagi**

- Z uwagi na obszerność prezentowanych charakterystyk wyjściowych, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie wiek, natomiast pełna charakterystyka populacji badania znajduje się w tabeli w osobnym rozdziale poświęconym populacji badania

**19.8.2.4 PUPS B-LONG**Tabela 164. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PUPS B-LONG.**PUBPS B-LONG (Nolan 2021, NCT02234310)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie jednoramienne bez randomizacji, III fazy		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IID
<b>Liczba ośrodków</b>	24 (11 krajów)	<b>Sponsor</b>	Sanofi, Sobi
<b>Okres obserwacji</b>	57,5 pacjento-lat (około 21 miesięcy przy 33 pacjentach)		

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby**

- Analizę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę rFIX (ocenę skuteczności prowadzono w populacji otrzymującej przynajmniej 1 dzień leczenia doraźnego lub przynajmniej 2 infuzje leczenia profilaktycznego). Wyniki przedstawiono w sposób opisowy
- nie przedstawiono oszacowania wielkości próby

**Interwencja i komparatory**

- W badaniu uwzględniono ramiona podania doraźnego oraz profilaktyki
- Leczenie profilaktyczne: początkowa rekomendowana dawka 50 IU/kg na co tydzień, z możliwością dopasowania dawkowania oraz odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeby
- Leczenie doraźne prowadzono zgodnie z lokalną praktyką ośrodka



## PUBPS B-LONG (Nolan 2021, NCT02234310)

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby płci męskiej &lt; 18 lat</li> <li>Hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX ≤ 2 IU/dl (≤ 2%)</li> <li>Pacjenci wcześniej nieleczeni (PUP) zdefiniowani jako pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na preparaty FIX z wyjątkiem maksymalnie 3 infuzji rFIX-Fc przed potwierdzeniem włączenia do badania, &lt; 28 dni przed skryningiem</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Otrzymanie preparatu krwiopochodnego lub stosowanie innego niż rFIX-Fc preparatu FIX (w tym osoczopochodnego)</li> <li>Obecność inhibitora w wywiadzie</li> <li>Wcześniejsze reakcje nadwrażliwości po podaniu rFIX-Fc</li> <li>Inne zaburzenia krzepnięcia krwi współtowarzyszące hemofilii typu B</li> <li>Jakakolwiek współtowarzysząca istotna klinicznie choroba</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka</th> <th>rFIX-Fc (N = 33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, mediana (zakres) [miesiące]</td> <td>7,2 (0,96; 24)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 33)	Wiek, mediana (zakres) [miesiące]	7,2 (0,96; 24)
Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 33)				
Wiek, mediana (zakres) [miesiące]	7,2 (0,96; 24)				
<b>Przebieg chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu uwzględniono 33 chorych: 22 (66,7%) rozpoczęło leczenie doraźne, natomiast 11 (33,3%) profilaktykę</li> <li>W trakcie badania, 17 (77%) chorych początkowo otrzymujących jedynie podanie doraźne przeszło na schemat profilaktyczny, w związku z czym ostatecznie populacja, w której oceniono profilaktykę liczyła 28 (84,8%) chorych</li> <li>Wśród 33 chorych, 27 (81,8%) ukończyło badanie, natomiast 6 (18,2%) zakończyło leczenie przedwcześnie: 2 (6,1%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 2 (6,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (3,0%) w wyniku decyzji lekarza, oraz 1 (3,0%) ze względu na zdarzenia niepożądane</li> </ul>				

## Wyniki

## Ocena skuteczności klinicznej, rFIX-Fc (n = 28):

- ABR, mediana: 1,24; IQR: 0,00; 2,49
- ABR, spontaniczne , mediana: 0,00; IQR: 0,00; 0,00
- ABR, pourazowe , mediana: 0,91; IQR: 0,00; 1,80
- ABR, krwotok do stawu pourazowy , mediana: 0,00; IQR: 0,00; 0,00
- ABR, krwotok do stawu spontaniczny , mediana: 0,00; IQR: 0,00; 0,00
- Odsetek krwawień zatrzymywanych 1 iniekcją, n/N (%): 51/58 (%)
- Odsetek krwawień zatrzymywanych 2 iniekcjami, n/N (%): 5/58 (%)
- Odsetek krwawień zatrzymywanych 3 iniekcjami, n/N (%): 1/58 (%)
- Odsetek krwawień zatrzymywanych 4 iniekcjami, n/N (%): 1/58 (%)
- Odsetek krwawień zatrzymywanych > 4 iniekcjami, n/N (%): 0/58 (%)
- Liczba infuzji potrzebnych do zatrzymania krwawienia [liczba], średnia: 1,20, SD: 0,50, mediana: 1,00, zakres: 1,00; 4,00; IQR: 1,00; 1,00
- Roczne zużycie leku [IU/kg/rok], mediana: 3175,00; IQR: 2919,00; 3629,80
- Dawka cotygodniowej profilaktyki [IU/kg/tydzień], mediana: 58,00; IQR: 52,50; 65,10
- Odstęp pomiędzy dawkami [dni], mediana: 7,00; IQR: 7,00; 7,10
- Przestrzeganie terapii (otrzymanie 80-125% przepisanych dawek), n/N (%): 23/28 (%)
- IR [(IU/dl)/(IU/kg)], mediana: 0,70; IQR: 0,70; 0,80

**PUBPS B-LONG (Nolan 2021, NCT02234310)****Analiza bezpieczeństwa**

- AEs: 30/33 (90,9%)
- TRAEs: 2/33 (6,1%)
- Przerwanie leczenia z powodu AEs: 1/33 (3,0%)
- SAEs: 23/33 (69,7%)
- SAEs związane z leczeniem: 1/33 (3,0%)
- Zgony: 0/33 (0,0%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 11/33 (33,3%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 7/33 (21,2%)
- Infekcja ucha: 4/33 (12,1%)
- Zapalenie ucha środkowego: 4/33 (12,1%)
- Zapalenie krtani: 4/33 (12,1%)
- Ospa wietrzna: 4/33 (12,1%)
- Zakażenia wirusowe: 4/33 (12,1%)

**Uwagi**

- Leczenie prowadzono do uzyskania  $\geq 50$  dni ekspozycji (dni kiedy pacjent otrzymywał  $> 1$  dawkę rFIX-Fc), do zakończenia badania lub do wycofania pacjenta z próby, cokolwiek nastąpiło pierwsze
- Ustalono że zakończenie badania nastąpi, gdy  $\geq 20$  pacjentów uzyska  $\geq 50$  dni ekspozycji
- Z uwagi na obszerność prezentowanych charakterystyk wyjściowych, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie wiek, natomiast pełna charakterystyka populacji badania znajduje się w tabeli w osobnym rozdziale poświęconym populacji badania

**19.8.2.5 PARADIGM-7**Tabela 165. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PARADIGM-7.**PARADIGM-7 (Ecuriola Ettingshausen 2019, NCT03075670)**

<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	RCT (w analizie wykorzystano tylko jedno ramię badania, dla rFIX-Fc), bez zaślepienia		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (3 kraje: Niemcy, USA oraz Szwajcaria)	<b>Sponsor</b>	Novo Nordisk A/S
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena farmakokinetyczna po pojedynczym podaniu leku</li> </ul>		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu porównano farmakokinetykę (PK) rFIX-Fc z N9-GP (ramię nie uwzględniane w niniejszej analizie). Parametry farmakokinetyczne modelowano w postaci logarytmów w modelu mieszanym uwzględniającym rodzaj leczenia oraz okres leczenia jako efekty stała oraz pacjentów jako efekt losowy; wyniki podsumowano w postaci średniej wraz z 95% przedziałem ufności. W ocenie PK uwzględniono wszystkich pacjentów z dostępnymi wynikami profilu PK, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów badania, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku</li> <li>▪ Oszacowano, że potrzeba uwzględnić 12 pacjentów w każdej z sesji oceny PK, aby zapewnić wystarczającą moc badania do odnotowania istotnych różnic w profilu PK analizowanych leków</li> </ul>		

## PARADIGM-7 (Ecuriola Ettingshausen 2019, NCT03075670)

## Interwencja i komparatory

- w badaniu oceniano farmakokinetykę rFIX-Fc oraz N9-GP (interwencja nie uwzględniana w niniejszej analizie) po pojedynczym podaniu preparatu
- farmakokinetykę oceniano po okresie wymywania przynajmniej 4 dni, w 10-dniowych sesjach, składających się z 8 wizyt
- badanie było randomizowaną próbą typu *cross-over* – w pierwszym okresie chorych przydzielono losowo do pojedynczej dawki rFIX-Fc lub N9-GP, a następnie po okresie oceny i wymywania pacjentom podawano kolejną dawkę leku, którego wcześniej nie otrzymali
- preparaty podawano w dawce 50 IU/kg

## Populacja

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby płci męskiej w wieku 18-70 lat</li> <li>▪ Hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX <math>\leq</math> 2%</li> <li>▪ &gt; 150 dni ekspozycji na preparaty FIX o standardowym czasie działania</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność inhibitora w wywiadzie, lub obecnie stwierdzona obecność inhibitora na podstawie wyników badań laboratoryjnych- za dodatni wynik uznawano wartości <math>\geq</math> 0,6 jednostek Bethesda (BU)/ml</li> <li>▪ Upośledzenie czynności układu immunologicznego (limfocyty T CD4+ 200/ul lub mniej)</li> <li>▪ BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>

Charakterystyka populacji	Charakterystyka	rFIX-Fc
	Wiek, średnia (SD) [lata]	39,7 (15,5)
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	bd. (21; 65)

## Przebieg chorych

- Badanie oceniało farmakokinetykę rFIX-Fc w porównaniu z N9-GP (preparat nie uwzględniany w niniejszej analizie)
- 15 pacjentów poddano randomizacji do sekwencji analizy PK: rFIX-Fc-> N9-GP (n = 7) oraz N9-GP -> rFIX-Fc (n = 8)
- 1 (6,7%) pacjent zastosował samodzielnie inny preparat w celu zatrzymania krwawienia – po potwierdzeniu wpływu tego podania na profil PK; ponadto u 2 pacjentów (w przypadku obu ocenianych preparatów) pominięto ostatnie dwa punkty czasowe oceny PK, dlatego wykluczono ich z oceny AUC, czasu półtrwania, klirensu, Vss oraz stężenia po 168 godzinach i po 240 godzinach
- Żaden pacjent nie został wykluczony z badania

## Wyniki

- AUC
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay, : 22,00 (23,70)
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), chromogenic assay, : 27,50 (23,50)
- Cmax
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay, : 0,45 (18,00)
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), chromogenic assay, : 0,56 (17,60)
- t 1/2
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay, : 84,90 (12,70)
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), chromogenic assay, : 85,80 (16,80)
- IR
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay, : 0,008 (18,80)

**PARADIGM-7 (Ecuriola Ettingshausen 2019, NCT03075670)**

- rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), chromogenic assay, : 0,01 (20,30)
- CL
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay, : 2,25 (25,10)
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), chromogenic assay, : 1,78 (25,80)
- C 168h
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay, : 0,03 (31,20)
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), chromogenic assay, : 0,04 (29,70)
- C 240h
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay, : 0,019 (32,10)
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), chromogenic assay, : 0,024 (34,30)
- Vss
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), one-stage clotting assay, : 213,70 (23,70)
  - rFIX-Fc, średnia geometryczna (CV), chromogenic assay, : 172,70 (30,20)

**Analiza bezpieczeństwa**

- AEs: 2/15 (13,3%)
- SAEs: 0/15 (0,0%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 1/15 (6,7%)
- Ból łokcia: 1/15 (6,7%)

**Uwagi**

- Z uwagi na obszerność prezentowanych charakterystyk wyjściowych, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie wiek, natomiast pełna charakterystyka populacji badania znajduje się w tabeli w osobnym rozdziale poświęconym populacji badania

**19.8.2.6 Brennan 2020**Tabela 166. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Brennan 2020.

<b>Brennan 2020</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
<b>Skala NICE</b>	4/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	bd (narodowy rejestr australijski)	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	u 91% chorych okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, natomiast u pozostałych 9% wynosił od 3 do 6 miesięcy (mediana 18 tygodni [zakres: 12-24 tygodni])		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyniki przedstawiono opisowo, przedstawiając częstości wraz z 95% przedziałem ufności dla danych kategoryzowanych, oraz mediany wraz z odstępem międzykwartylowym dla danych ciągłych</li> <li>▪ Nie przedstawiono oszacowania wielkości próby</li> </ul>		
<b>Interwencja i komparatory</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> </ul>			

**Brennan 2020**

- Pacjenci otrzymujących preparat Alprolix (rFIX-Fc) otrzymywali jedną dawkę na tydzień
- Mediana stosowanej dawki wyniosła 50 IU/kg (IQR: 46,7; 57,6)

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci uwzględniani w rejestrze Australian Bleeding Disorders Registry (ABDR)</li> <li>▪ Hemofilia A lub B</li> <li>▪ Rozpoczęcie profilaktyki długo działającymi preparatami EHL</li> <li>▪ ≥ 3 miesiące ekspozycji na preparaty EHL</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie przedstawiono</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	<b>Charakterystyka</b>				
	<b>Wiek</b>				
	<b>rFIX-Fc</b>				
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pacjenci ośrodków dla dorosłych, mediana (zakres) [lata]</td> <td>31 (bd.) IQR: 26; 44</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci ośrodków pediatrycznych, mediana (zakres) [lata]</td> <td>9 (bd.) IQR: 5; 14</td> </tr> </tbody> </table>	Pacjenci ośrodków dla dorosłych, mediana (zakres) [lata]	31 (bd.) IQR: 26; 44	Pacjenci ośrodków pediatrycznych, mediana (zakres) [lata]	9 (bd.) IQR: 5; 14
Pacjenci ośrodków dla dorosłych, mediana (zakres) [lata]	31 (bd.) IQR: 26; 44				
Pacjenci ośrodków pediatrycznych, mediana (zakres) [lata]	9 (bd.) IQR: 5; 14				
<b>Przebieg chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu uwzględniono 193 pacjentów: 129 (66,8%) z hemofilią A (populacja nie opisywana w niniejszej analizie) oraz 64 (33,2%) pacjentów z hemofilią B, reprezentujących odpowiednio 25% oraz 85% pacjentów z hemofilią w Australii</li> </ul>				
Wyniki					
<b>ABR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rFIX-Fc: mediana: 2,00 (IQR: 0,00; 4,00)</li> </ul>				
<b>Liczba chorych bez krwawienia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rFIX-Fc: n/N (%): 29/62 (46%)</li> </ul>				
<b>Dawka cotygodniowej profilaktyki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rFIX-Fc: mediana: 50,00 (IQR: 45,00; 55,60)</li> </ul>				
<b>Analiza bezpieczeństwa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie przedstawiono</li> </ul>				
Uwagi					
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak dodatkowych uwag</li> </ul>					

**19.8.2.7 Keepanasseril 2017**Tabela 167. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Keepanasseril 2017*.

Keepanasseril 2017	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej
<b>Skala NICE</b>	4/8
<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVA

<i>Keepanasseril 2017</i>	
<b>Liczba ośrodków</b>	15 (Kanada, rejestr)
<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	6 miesięcy (na rFIX-Fc, dodatkowo 6 miesięcy przed zmianą terapii na długodziałającą)
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyniki przedstawiono w sposób opisowy, w postaci median z zakresem oraz odstępem międzykwartylowym</li> <li>▪ Nie przedstawiono oszacowania wielkości próby</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ W badaniu nie podano bezpośrednio informacji o dawkowaniu leku oraz częstości podawania (podano że po zmianie terapii mediana tygodniowej dawki leku wynosiła 53 [IQR: 48; 60] IU/kg/tydzień)</li> </ul>	
Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu nie sprecyzowano szczegółowo kryteriów włączenia</li> <li>▪ Ogółem, opisano pacjentów z hemofilią typu A oraz typu B, zmieniających profilaktykę z krótko działających preparatów na długodziałające (6 miesięcy leczenia krótko działającymi preparatami, oraz 6 miesięcy leczenia długodziałającymi preparatami)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie przedstawiono</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie przedstawiono</li> </ul>
<b>Przeptyw chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W ocenie uwzględniono 139 pacjentów: 105 (76%) z ciężką hemofilią A, 4 (3%) z umiarkowaną hemofilią A (obie populacje nie opisywane w niniejszym raporcie), oraz 24 (17%) z ciężką hemofilią B i 6 (4%) z umiarkowaną hemofilią B</li> <li>▪ W badaniu wyniki przedstawiono dla chorych z ciężką hemofilią typu B otrzymujących rFIX-Fc – liczebność tej grupy wynosiła 17 chorych</li> </ul>
Wyniki	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dawka cotygodniowej profilaktyki <ul style="list-style-type: none"> <li>• rFIX-Fc: mediana: 53,00 (IQR: 48,00; 60,00), zakres: 42-94</li> <li>• rFIX: mediana: 105,00 (IQR: 64,00; 146,00), zakres: 46-235</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Analiza bezpieczeństwa</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wytworzenie inhibitora: 0/17 (0,0%)</li> </ul>	
Uwagi	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak dodatkowych uwag</li> </ul>	

### 19.8.2.8 O'Donovan 2021

Tabela 168. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania O'Donovan 2021.

<i>O'Donovan 2021</i>	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej

## O'Donovan 2021

Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	bd (narodowy rejestr irlandzki)	Sponsor	Sobi
Okres obserwacji	Dane rejestrowe obejmujące okres obserwacji 4 lat (w tym 2 lata terapii poprzedzającej przejście na długodziałający lek)		

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby**

- Wyniki przedstawiono w sposób opisowy
- Nie przedstawiono oszacowania wielkości próby

## Interwencja i komparatory

- Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną
- Wśród 28 pacjentów otrzymujących rFIX-Fc po zmianie schematu leczenia z krótko działającego preparatu stosowano:
  - u 22 chorych podanie cotygodniowe, mediana dawki 55 IU/kg
  - u 1 chorego podanie co 10 dni, dawka 93 IU/kg
  - u 4 chorych podanie co 14 dni, mediana dawki 98 IU/kg
  - u 1 chorego podanie 2 dawek w tygodniu

## Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby płci męskiej w wieku 18 lat lub więcej</li> <li>▪ Ciężka hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX &lt; 0,01 IU/ml</li> <li>▪ Zmiana profilaktyki z rFIX o standardowym działaniu na rFIX-Fc</li> <li>▪ Pacjenci uwzględnieni w rejestrze National Haemophilia Electronic Health Record (EHR)</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie przedstawiono</li> </ul>

	Charakterystyka	rFIX-Fc
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	44 (18; 70)
	Masa ciała, mediana (zakres) [lata]	83 (56; 120)
	Wzrost, mediana (zakres) [metry]	1,75 (1,63; 1,84)
	BMI, mediana (zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]	27 (18; 40)
	Wyjściowe stężenie czynnika IX, mediana (zakres) [IU/ml]	0,01 (0,01; 0,01)
	Wyjściowy wynik HJHS, mediana (zakres) [punkty]	25 (0; 53)

**Przebieg chorych**

- Rozpatrywano uwzględnienie 31 dorosłych chorych z hemofilią typu B, z czego włączono 29 (93,5%) pacjentów i ostatecznie analizowano 28 (90,3%) chorych (nie podano przyczyn wykluczenia 2 nieocenywanych pacjentów); pacjenci reprezentowali 90% irlandzkiej populacji dorosłych chorych z ciężką hemofilią B

## Wyniki

- ABR
  - rFIX-Fc 0-12 miesięcy, mediana: 2,00 zakres: 0,00; 11,00
  - rFIX-Fc 12-24 miesięcy, mediana: 2,00 zakres: 0,00; 17,00

**O'Donovan 2021**

- rFIX-Fc w ciągu 24 miesięcy, mediana: 1,80 zakres: 0,00; 13,50
- rFIX ogółem, mediana: 3,50 zakres: 0,00; 17,00
- ABR do stawów
  - rFIX-Fc 0-12 miesięcy, mediana: 2,00 zakres: 0,00; 8,00
  - rFIX-Fc 12-24 miesięcy, mediana: 1,00 zakres: 0,00; 11,00
  - rFIX-Fc w ciągu 24 miesięcy, mediana: 1,50 zakres: 0,00; 7,50
  - rFIX ogółem, mediana: 1,80 zakres: 0,00; 13,00
- Liczba chorych bez krwawienia
  - rFIX-Fc 0-12 miesięcy n/N (%): 4/28 (14%)
  - rFIX-Fc 12-24 miesięcy n/N (%): 5/28 (18%)
  - rFIX-Fc w ciągu 24 miesięcy n/N (%): 1/28 (4%)
  - rFIX ogółem n/N (%): 1/23 (4%)
- Liczba chorych bez krwawienia do stawów
  - rFIX-Fc 0-12 miesięcy n/N (%): 9/28 (32%)
  - rFIX-Fc 12-24 miesięcy n/N (%): 11/28 (39%)
  - rFIX-Fc w ciągu 24 miesięcy n/N (%): 6/28 (21%)
  - rFIX ogółem n/N (%): 4/20 (20%)
- Odsetek krwawień zatrzymywanych 1 iniekcją
  - rFIX-Fc ogółem n/N (%): 130\*/176 (74%)
  - rFIX ogółem n/N (%): 206\*/268 (77%)
- Odsetek krwawień zatrzymywanych 2 iniekcjami
  - rFIX-Fc ogółem n/N (%): 28\*/176 (16%)
  - rFIX ogółem n/N (%): 32\*/268 (12%)
- Pierwsza dawka potrzebna do zatrzymania krwawienia
  - rFIX-Fc ogółem, mediana: 59,00 zakres: 19,00; 120,00
  - rFIX ogółem, mediana: 66,00 zakres: 25,00; 139,00
- Dawka potrzebna do zatrzymania krwawienia
  - rFIX-Fc ogółem, mediana: 74,00 zakres: 19,00; 909,00
  - rFIX ogółem, mediana: 72,00 zakres: 25,00; 1084,00
- Dawka cotygodniowej profilaktyki
  - rFIX-Fc ogółem, mediana: 57,00 zakres: 40,00; 86,00
  - rFIX ogółem, mediana: 79,00 zakres: 44,00; 210,00

**Analiza bezpieczeństwa**

- Nie przedstawiono

**Uwagi**

- Brak dodatkowych uwag



## 19.8.2.9 Shapiro 2020

Tabela 169. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Shapiro 2020.

Shapiro 2020					
Metodyka					
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej				
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT		IVA	
Liczba ośrodków	6 (USA)	Sponsor		Sanofi	
Okres obserwacji	Mediana 2,7 (zakres: 0,5-5,0) lat				
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki przedstawiono w sposób opisowy</li> <li>Nie przedstawiono oszacowania wielkości próby</li> </ul>				
Interwencja i komparatory					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>Nie przedstawiono bezpośrednio informacji odnośnie dawki otrzymywanej przez pacjenta oraz częstotliwości podawania (mediana tygodniowej dawki dla pierwsze infuzji leku wyniosła 50 IU/kg, dla ostatniej – 52 IU/kg)</li> </ul>					
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemofilia B</li> <li>Leczenie rFIX-Fc przez przynajmniej 6 miesięcy (zarówno doraźnie, jak i w ramach profilaktyki) od momentu oceny, na podstawie rekordów identyfikowanych w czasie od zatwierdzenia rFIX-Fc przez FDA (28 marca 2014 r.) do momentu przeprowadzenia oceny</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne zaburzenia krzepnięcia krwi współtowarzyszące hemofilii typu B</li> <li>Dodatni wynik oceny inhibitora</li> <li>Rekord dotyczący zmarłego pacjenta</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	Charakterystyka	dzieci < 12 lat	dzieci 12-18	Dorośli > 18 lat	łącznie
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	6 (2; 11)	16 (12; 18)	42 (19; 78)	22 (2; 78)
Przeptyw chorych	<ul style="list-style-type: none"> <li>W ocenie uwzględniono dane dla 64 pacjentów: 10 (15,6%) otrzymywało jedynie podanie dorażne i nie zostali uwzględnieni w niniejszej ocenie, natomiast 54 (84,4%) otrzymywało leczenie w ramach profilaktyki</li> </ul>				
Wyniki					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawka cotygodniowej profilaktyki <ul style="list-style-type: none"> <li>rFIX-Fc, ogółem, pierwsze podanie, mediana: 50,00, IQR: 50,00; 70,00</li> <li>rFIX-Fc, ogółem, ostatnie podanie, mediana: 52,00, IQR: 50,00; 76,00</li> <li>rFIX, ogółem, mediana: 116,00, IQR: 90,00; 189,00</li> <li>rFIX-Fc, ciężka hemofilia, pierwsze podanie, mediana: 53,50, IQR: 50,00; 70,00</li> <li>rFIX-Fc, ciężka hemofilia, ostatnie podanie, mediana: 55,00, IQR: 50,00; 87,00</li> <li>rFIX, ciężka hemofilia, ogółem, mediana: 100,00, IQR: 80,00; 198,00</li> <li>rFIX-Fc, umiarkowana hemofilia, pierwsze podanie, mediana: 55,00, IQR: 40,00; 100,00</li> <li>rFIX-Fc, umiarkowana hemofilia, ostatnie podanie, mediana: 57,00, IQR: 35,00; 60,00</li> </ul> </li> </ul>					

**Shapiro 2020**

- rFIX, umiarkowana hemofilia, ogółem, mediana: 116,00, IQR: 111,00; 242,00
- rFIX-Fc, łagodna hemofilia, pierwsze podanie, mediana: 50,00, IQR: 45,00; 50,00
- rFIX-Fc, łagodna hemofilia, ostatnie podanie, mediana: 47,00, IQR: 40,00; 50,00
- rFIX, łagodna hemofilia, ogółem, mediana: 136,00, IQR: 105,00; 150,00
- ABR, spontaniczne
  - rFIX-Fc, ciężka hemofilia, ogółem, mediana: 0,60, IQR: 0,00; 1,80
  - rFIX, ciężka hemofilia, ogółem, mediana: 1,10, IQR: 0,00; 6,90
  - rFIX-Fc, umiarkowana hemofilia, ogółem, mediana: 0,40, IQR: 0,00; 0,70
  - rFIX, umiarkowana hemofilia, ogółem, mediana: 0,60, IQR: 0,00; 3,20
- ABR do stawów
  - rFIX-Fc, ciężka hemofilia, ogółem, mediana: 0,90, IQR: 0,30; 2,10
  - rFIX, ciężka hemofilia, ogółem, mediana: 2,00, IQR: 0,70; 4,10
  - rFIX-Fc, umiarkowana hemofilia, ogółem, mediana: 1,60, IQR: 1,10; 2,50
  - rFIX, umiarkowana hemofilia, ogółem, mediana: 3,30, IQR: 2,30; 5,90
- ABR
  - rFIX-Fc, ciężka hemofilia, chorzy z dostępnymi wynikami z przed zmiany terapii, mediana: 1,10, IQR: 0,70; 3,90
  - rFIX, ciężka hemofilia, chorzy z dostępnymi wynikami z przed zmiany terapii, mediana: 4,50, IQR: 1,40; 9,10
  - rFIX-Fc, umiarkowana hemofilia, chorzy z dostępnymi wynikami z przed zmiany terapii, mediana: 3,30, IQR: 3,00; 4,20
  - rFIX, umiarkowana hemofilia, chorzy z dostępnymi wynikami z przed zmiany terapii, mediana: 6,90, IQR: 5,00; 8,10
  - rFIX-Fc, ciężka hemofilia, populacja ogólna, mediana: 1,20
  - rFIX-Fc, umiarkowana hemofilia, populacja ogólna, mediana: 3,20
  - rFIX-Fc, łagodna hemofilia, populacja ogólna, mediana: 1,50

**Analiza bezpieczeństwa**

- reakcja nadwrażliwości: 1/64 (1,6%)

**Uwagi**

- Z uwagi na obszerność prezentowanych charakterystyk wyjściowych, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie wiek, natomiast pełna charakterystyka populacji badania znajduje się w tabeli w osobnym rozdziale poświęconym populacji badania

**19.8.2.10 Shapiro 2012**Tabela 170. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Shapiro 2012.

Shapiro 2012 (NCT00716716)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie fazy 1/2a		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	Sobi, grant NHI
Okres obserwacji	▪ 30 dni (ocena bezpieczeństwa)		

**Shapiro 2012 (NCT00716716)**

- Po podaniu pojedynczej dawki (ocena farmakokinetyki)

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby**

- Wyniki przedstawiono w sposób opisowy
- Nie przedstawiono oszacowania wielkości próby

**Interwencja i komparatory**

- w badaniu oceniano bezpieczeństwo podania rFIX-Fc w dawce 1, 5, 12,5 oraz 25 IU/kg u pojedynczych pacjentów (grupy nie uwzględnione w niniejszej analizie)
- oceniano również parametry farmakokinetyczne po podaniu 25 IU/kg (nie oceniane w niniejszej analizie), 50 IU/kg (n = 5) oraz 100 IU/kg (n = 5) preparatu rFIX-Fc

**Populacja****Kryteria włączenia**

- Osoby płci męskiej  $\geq 18$  lat
- Ciężka hemofilia typu B, zdefiniowana przez aktywność FIX  $\leq 2$  IU/dl
- $\geq 150$  dni ekspozycji na preparaty FIX inne niż oceniany

**Kryteria wykluczenia**

- Obecność inhibitora w wywiadzie
- Alergia lub reakcje anafilaktyczne po podaniu FIX lub dożylnych immunoglobulin
- Współistniejąca choroba autoimmunologiczna
- Inne zaburzenia krzepnięcia krwi
- Przyjmowanie preparatów mogących zaburzać hemostazę

**Charakterystyka populacji**

Charakterystyka	rFIX-Fc 50 (N = 5)	rFIX-Fc 100 (N = 5)
Wiek, średnia (SD)	43,4 (bd.)	30,8 (bd.)
Wiek, mediana (zakres)	bd. (18; 76)	bd. (20; 55)
Masa ciała, średnia (SD)	70,2 (bd.)	93,4 (bd.)
Masa ciała, mediana (zakres)	bd. (55; 86)	bd. (69; 130)
<b>Rasa</b>		
Biała, n/N (%)	3/5 (60,0%)	4/5 (80,0%)
Czarna, n/N (%)	1/5 (20,0%)	1/5 (20,0%)
Azjatycka, n/N (%)	1/5 (20,0%)	0/5 (0,0%)

**Przebieg chorych**

- Badanie uwzględniło 15 pacjentów
- 14/15 (93,3%) otrzymało infuzję preparatu i zostało uwzględnionych w ocenie farmakokinetycznej (1 chory wstępnie zakwalifikowany do badania nie stawił się na podanie leku)
- W niniejszej ocenie uwzględniono chorych otrzymujących lek w dawce 50 IU/kg lub 100 IU/kg – leczenie takie otrzymało po 5 pacjentów i ostatecznie grupa opisywana w niniejszej analizie liczyła 10 (66,7%) osób; pozostałe dawki oceniane w badaniu otrzymały jedynie pojedyncze osoby

**Wyniki**

- C max
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 47,50, SD: 12,90
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 98,50, SD: 7,84

**Shapiro 2012 (NCT00716716)**

- AUC
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 1700,00, SD: 548,00
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 4020,00, SD: 986,00
- CL
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 3,44, SD: 0,833
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 2,84, SD: 0,657
- Vss
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 262,00, SD: 54,20
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 183,00, SD: 27,90
- MRT
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 77,00, SD: 6,80
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 65,90, SD: 10,30
- t 1/2 (dystrybucja)
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 3,31, SD: 3,13
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 10,30, SD: 5,64
- t 1/2 (eliminacja)
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 57,60, SD: 8,27
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 56,50, SD: 14,10
- IR
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 0,87, SD: 0,214
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 1,02, SD: 0,113
- C 168h
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 2,47, SD: 0,911
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 4,65, SD: 1,73
- Czas do 1% powyżej baseline
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 10,10, SD: 1,58
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 12,30, SD: 2,49
- Czas do 3% powyżej baseline
  - rFIX-Fc, dawka 50 IU/kg, średnia: 6,28, SD: 1,11
  - rFIX-Fc, dawka 100 IU/kg, średnia: 8,53, SD: 1,58

**Analiza bezpieczeństwa**

- AEs: 7/14 (50,0%)
- TRAEs: 1/14 (7,1%)
- SAEs: 2/14 (14,3%)
- Reakcja alergiczna: 0/14 (0,0%)

**Uwagi**

- Brak dodatkowych uwag

## 19.8.2.11 Shrestha 2021

Tabela 171. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Shrestha 2021*.

<i>Shrestha 2021</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	16 (USA)	Sponsor	Sanofi
Okres obserwacji	Dane rejestrowe z lat 2014 oraz 2015		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyniki przedstawiono w sposób opisowy</li> <li>▪ Nie przedstawiono oszacowania wielkości próby</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ Nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie dawkowania oraz częstości podawania preparatu rFIX-Fc u ocenianych pacjentów</li> </ul>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby płci męskiej w wieku 6-35 lat</li> <li>▪ Ciężka hemofilia A lub B (aktywność czynnika krzepnięcia &lt; 1%)</li> <li>▪ Ciągła profilaktyka przez przynajmniej 6 miesięcy rFVIII/rFIX lub rFVIII-FC/rFIX-Fc</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność inhibitorów w okresie dla którego analizowano dane</li> <li>▪ Udział w innym badaniu klinicznym oceniającym lek związany z hemofilią</li> </ul>		
Charakterystyka populacji	Charakterystyka	Dzieci 6-17 lat (N = 36)	Dorośli 18-35 lat (N = 29)
	Wiek, średnia (SD)	13,1 (2,8)	26,6 (3,6)
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uwzględniono rekordy 344 pacjentów: 170 (49,4%) dorosłych (18-35 lat) oraz 174 (50,6%) pediatrycznych (6 do 17 lat); spośród tych pacjentów chorych z hemofilią B było odpowiednio 74 (43,5%) oraz 69 (39,7%)</li> <li>▪ Wśród dorosłych pacjentów z hemofilią B, 29/74 (39,2%) otrzymywało rFIX-Fc, natomiast w populacji pediatrycznej – 36/69 (52,2%)</li> <li>▪ Ogółem, liczba chorych z hemofilią typu B, otrzymujących rFIX-Fc wynosiła 65</li> </ul>		
Wyniki			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ABR <ul style="list-style-type: none"> <li>• rFIX-Fc, dzieci 6-17 lat, roczna ocena (2014 r., baseline period), średnia: 2,10</li> <li>• rFIX-Fc, dorośli 18-35 lat, roczna ocena (2014 r., baseline period), średnia: 1,90</li> <li>• rFIX, dzieci 6-17 lat, roczna ocena (2014 r., baseline period), średnia: 1,90</li> <li>• rFIX, dorośli 18-35 lat, roczna ocena (2014 r., baseline period), średnia: 3,10</li> <li>• rFIX-Fc, dzieci 6-17 lat, roczna ocena (2015 r., study period), średnia: 1,60</li> <li>• rFIX-Fc, dorośli 18-35 lat, roczna ocena (2015 r., study period), średnia: 1,30</li> <li>• rFIX, dzieci 6-17 lat, roczna ocena (2015 r., study period), średnia: 1,50</li> </ul> </li> </ul>			

**Shrestha 2021**

- rFIX, dorośli 18-35 lat, roczna ocena (2015 r., study period), średnia: 2,20
- ABR, spontaniczne
  - rFIX-Fc, dzieci 6-17 lat, roczna ocena (2014 r., baseline period), średnia: 0,80
  - rFIX-Fc, dorośli 18-35 lat, roczna ocena (2014 r., baseline period), średnia: 1,10
  - rFIX, dzieci 6-17 lat, roczna ocena (2014 r., baseline period), średnia: 0,80
  - rFIX, dorośli 18-35 lat, roczna ocena (2014 r., baseline period), średnia: 1,70
  - rFIX-Fc, dzieci 6-17 lat, roczna ocena (2015 r., study period), średnia: 0,80
  - rFIX-Fc, dorośli 18-35 lat, roczna ocena (2015 r., study period), średnia: 0,50
  - rFIX, dzieci 6-17 lat, roczna ocena (2015 r., study period), średnia: 0,60
  - rFIX, dorośli 18-35 lat, roczna ocena (2015 r., study period), średnia: 1,40

**Analiza bezpieczeństwa**

- nie przedstawiono

**Uwagi**

- Z uwagi na obszerność prezentowanych charakterystyk wyjściowych, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie wiek, natomiast pełna charakterystyka populacji badania znajduje się w tabeli w osobnym rozdziale poświęconym populacji badania

**19.8.2.12Sun 2021**Tabela 172. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Sun 2021.

<b>Sun 2021</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne/prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (Kanada, rejestr)	<b>Sponsor</b>	Grant firmy Bioverativ
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana: 1,7 lat (dla oceny ABR oraz zużycia leku)		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyniki przedstawiono w sposób opisowy, w postaci median oraz odstępów międzykwartylowego dla danych ciągłych, oraz częstości i odsetków dla danych kategoryzowanych Nie przedstawiono oszacowania wielkości próby</li> </ul>		
<b>Interwencja i komparatory</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ W badaniu oceniono pacjentów przechodzących z leczenia profilaktycznego o standardowym czasie działania, na leczenie o wydłużonym czasie działania (oceniano również czynnik VIII krzepnięcia krwi – wyniki dla tego preparatu nie były przedmiotem niniejszej oceny)</li> <li>▪ W badaniu nie podano bezpośrednio informacji o dawkowaniu leku oraz częstości podawania (podano że po zmianie terapii mediana tygodniowej dawki leku w populacji dzieci wyniosła 85 IU/kg [IQR: 72; 96], natomiast w populacji dorosłych 66 IU/kg [IQR: 45; 87])</li> </ul>			
<b>Populacja</b>			

Sun 2021

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osoby płci męskiej w wieku przynajmniej 6 lat</li> <li>▪ Umiarkowana (aktywność czynnika krzepnięcia 1-5 IU/dl) do ciężkiej (aktywność czynnika &lt; 1 IU/dl) hemofilia A lub B</li> <li>▪ Brak obecności inhibitora</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak możliwości wyrażenia zgody na udział w badaniu</li> <li>▪ Inne zaburzenia krzepnięcia krwi</li> <li>▪ Nadwrażliwość lub ciężka reakcja alergiczna na wcześniej stosowane preparaty czynników krzepnięcia krwi</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka</th> <th>rFIX-Fc (N = 32)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, mediana (zakres) [lata]</td> <td>38 (bd.) IQR: 19; 53</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 32)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	38 (bd.) IQR: 19; 53
Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 32)				
Wiek, mediana (zakres) [lata]	38 (bd.) IQR: 19; 53				
<b>Przebieg chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu uwzględniono 158 pacjentów: 93 (58,9%) chorych z hemofilią A (nieuwzględnieni w analizie) oraz 32 (20,3%) z hemofilią B, a także 27 (17,1%) chorych z hemofilią A oraz 6 (3,8%) z hemofilią B, którzy pozostali na leczeniu krótko działającymi produktami (nie opisani w niniejszej analizie)</li> </ul>				

### Wyniki

- ABR
  - rFIX-Fc, dzieci <= 18 lat, średnia: 0,30, SD: 0,30, mediana: 0,50, IQR: 0,10; 0,50
  - rFIX-Fc, dorośli, średnia: 9,30, SD: 16,70, mediana: 3,80, IQR: 1,60; 5,60
  - rFIX, dzieci <= 18 lat, średnia: 1,30, SD: 1,50, mediana: 1,00, IQR: 0,20; 1,70
  - rFIX, dorośli, średnia: 8,00, SD: 12,30, mediana: 3,50, IQR: 0,80; 8,00
- ABR do stawów
  - rFIX-Fc, dzieci <= 18 lat, średnia: 0,20, SD: 0,30, mediana: 0,00, IQR: 0,00; 0,30
  - rFIX-Fc, dorośli, średnia: 5,00, SD: 13,40, mediana: 0,60, IQR: 0,40; 1,80
  - rFIX, dzieci <= 18 lat, średnia: 0,30, SD: 0,60, mediana: 0,00, IQR: 0,00; 0,50
  - rFIX, dorośli, średnia: 4,40, SD: 8,80, mediana: 1,00, IQR: 0,00; 4,00
- Roczne zużycie leku
  - rFIX-Fc, dzieci <= 18 lat, średnia: 3091,00, SD: 493,00, mediana: 3300,00, IQR: 2781,00; 3387,00
  - rFIX-Fc, dorośli, średnia: 3582,00, SD: 1526,00, mediana: 3326,00, IQR: 2712,00; 4125,00
  - rFIX, dzieci <= 18 lat, średnia: 3756,00, SD: 1162,00, mediana: 3925,00, IQR: 3326,00; 4508,00
  - rFIX, dorośli, średnia: 4551,00, SD: 2296,00, mediana: 3914,00, IQR: 2647,00; 6086,00
- Liczba chorych bez krwawienia
  - rFIX-Fc, dzieci <= 18 lat, n/N (%): 4/6 (67%)
  - rFIX-Fc, dorośli, n/N (%): 13/18 (72%)
  - rFIX, dzieci <= 18 lat, n/N (%): 4/6 (67%)
  - rFIX, dorośli, n/N (%): 12/16 (75%)
- Dawka cotygodniowej profilaktyki
  - rFIX-Fc, ogółem, Mediana: 56,00, IQR: 45,00; 80,00
  - rFIX, ogółem, Mediana: 100,00, IQR: 60,00; 126,00

### Analiza bezpieczeństwa

- Wytworzenie inhibitora: 0/32 (0,0%)

## Sun 2021

- Reakcja alergiczna: 0/32 (0,0%)
- SAEs: 0/32 (0,0%)

## Uwagi

- Z uwagi na obszerność prezentowanych charakterystyk wyjściowych, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie wiek, natomiast pełna charakterystyka populacji badania znajduje się w tabeli w osobnym rozdziale poświęconym populacji badania

## 19.8.2.13Traets 2020

Tabela 173. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Traets 2020*.

Traets 2020									
Metodyka									
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne								
Skala NICE	4/8								
Liczba ośrodków	1								
Okres obserwacji	Mediana: 16 (IQR: 11; 23) miesiące (24 miesiące przed zmianą terapii na długodziałającą)								
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyniki przedstawiono w sposób opisowy</li> <li>▪ Nie przedstawiono oszacowania wielkości próby</li> </ul>								
Interwencja i komparatory									
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie nieinterwencyjne, uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie w różnym schemacie, odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną</li> <li>▪ Oceniano przejście chorych z hemofilią A lub B na długodziałające leki (ocena populacji z hemofilią A nie była prowadzona w ramach niniejszego raportu), i mediana dawki rFIX-Fc wśród chorych z hemofilią B (n = 15) wyniosła 36 (IQR: 16; 60) IU/kg</li> </ul>									
Populacja									
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z hemofilią A lub B, bez względu na wiek, otrzymujący leczenie produktami SHL i zmieniający terapię na produkty EHL</li> </ul>								
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie przedstawiono</li> </ul>								
Charakterystyka populacji									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka</th> <th>rFIX-Fc (N = 15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, mediana (zakres) [lata]</td> <td>39 (bd.) IQR: 17; 51</td> </tr> <tr> <td>Chorzy &lt; 18 lat, n/N (%)</td> <td>5/15 (33,3%)</td> </tr> <tr> <td>Grupa krwi 0, n/N (%)</td> <td>8/15 (53,3%)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 15)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	39 (bd.) IQR: 17; 51	Chorzy < 18 lat, n/N (%)	5/15 (33,3%)	Grupa krwi 0, n/N (%)	8/15 (53,3%)
Charakterystyka	rFIX-Fc (N = 15)								
Wiek, mediana (zakres) [lata]	39 (bd.) IQR: 17; 51								
Chorzy < 18 lat, n/N (%)	5/15 (33,3%)								
Grupa krwi 0, n/N (%)	8/15 (53,3%)								



## Traets 2020

- Przepływ chorych**
- Rozpatrywano 34 rekordy chorych z ciężką hemofilią, zmieniających profilaktykę na długodziałającą leczenie
  - 4 (11,8%) rekordów wykluczono: 1 z uwagi na informacje o obecności inhibitora oraz 3 z uwagi na brakujące dane
  - Ostatecznie uwzględniono 30 rekordów: 15 (50%) dotyczyło pacjentów z hemofilią A (nie uwzględnieni w opisie), natomiast pozostałe 15 (50%) rekordów dotyczyło pacjentów z hemofilią typu B

## Wyniki

- Dawka pojedynczego podania
  - rFIX-Fc, mediana: 36,00, IQR: 16,00; 60,00
  - rFIX, mediana: 26,00, IQR: 15,00; 36,00
- t 1/2
  - rFIX-Fc, mediana: 101,40, IQR: 78,30; 109,80
  - rFIX, mediana: 38,70, IQR: 31,30; 39,30
- Czas do 1% powyżej baseline
  - rFIX-Fc, mediana: 17,40, IQR: 14,30; 21,10
  - rFIX, mediana: 7,20, IQR: 6,60; 7,80
- AUC
  - rFIX-Fc, mediana: 16,40, IQR: 15,257; 19,718
  - rFIX, mediana: 9,373, IQR: 7,111; 10,403
- CL
  - rFIX-Fc, mediana: 2,48, IQR: 2,22; 3,14
  - rFIX, mediana: 4,84, IQR: 4,00; 5,34
- C max
  - rFIX-Fc, mediana: 0,58, IQR: 0,54; 0,82
  - rFIX, mediana: 0,40, IQR: 0,29; 0,48
- Liczba podań w tygodniu
  - rFIX-Fc, mediana: 1,00, IQR: 1,00; 1,00
  - rFIX, mediana: 2,00, IQR: 2,00; 3,00
- ABR
  - rFIX-Fc, mediana: 2,50, IQR: 0,30; 3,60
  - rFIX, mediana: 3,50, IQR: 0,80; 7,80
- Roczne zużycie leku
  - rFIX-Fc, średnia: 2,182, 95% CI: 1,527; 2,836
  - rFIX, średnia: 3,069, 95% CI: 1,768; 4,37

## Analiza bezpieczeństwa

- nie przedstawiono

## Uwagi

- Brak dodatkowych uwag

## 19.8.2.14 Wang 2018

Tabela 174. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Wang 2018.

Wang 2018 (publikacja Wang 2018; NCT: bd)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	1	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	bd.		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Oceniane parametry przedstawiono w sposób opisowy, prezentując średnie, mediany oraz odsetki pacjentów. Nie podano informacji o szacowaniu wielkości próby		
Interwencja i komparatory			
Badanie Wang 2018 nie miało założonego z góry schematu interwencji, jedynym warunkiem było otrzymanie rFVIII-Fc lub rFIX-Fc przez pacjenta – nie przedstawiono w nim szczegółowych informacji o dawkowaniu leczenia w populacji dzieci, wiadomo jednak, że pacjenci otrzymywali preparat Alprolix, i najczęściej stosowano schemat podawania co tydzień (16/19 [84,2%] pacjentów otrzymujących rFIX-Fc, bez względu na wiek)			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>uwzględniono rekordy pacjentów chorych na hemofilię A lub B, którzy otrzymali oceniane leczenie (rekombinowane czynniki krzepnięcia powiązane z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1, IX oraz VIII)</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono</li> </ul>		
Charakterystyka populacji	W przypadku tego badania wiadomo, że preparat rFIX-Fc otrzymało 12 osób w wieku do 18 r.ż. Ogółem, w całej badanej populacji mediana wieku wyniosła 15,7 (zakres: 13-18) lat wśród dzieci 13-18 lat, 8,5 (7-12) lat wśród dzieci 7-12 lat, 4,8 (3-6) lat w grupie dzieci 3-6 lat oraz 2,0 (2-2) lat w grupie dzieci 0-2 lat.		
Przeptyw chorych	Z uwagi na retrospektywny charakter badania Wang 2018, gdzie wybrano do analizy rekordy pacjentów, nie było przepływu chorych – ogólnie, uwzględniono dane dla 36 pacjentów (17 otrzymujących rFVIII-Fc oraz 19 otrzymujących rFIX-Fc), w tym 12 dzieci (chorzy ≤ 18 lat) z hemofilią B otrzymujących leczenie rFIX-Fc.		
Wyniki			
<b>Ocena farmakokinetyczna:</b> nie wykonano			
<b>Ocena skuteczności klinicznej:</b>			
Ogółem, w badaniu (w populacji dzieci z hemofilią typu B) odnotowano 8 epizodów krwawień u 4 dzieci: 3 epizody zaobserwowano u 1 (100%) pacjenta w wieku 3-6 lat, 1 epizod u 1 (16,7%) w wieku 7-12 lat, oraz 4 epizody u 2 (50%) chorych w wieku 13-18 lat. U pacjenta z grupy wiekowej 0-2 lat nie odnotowano żadnego przypadku epizodu krwawienia. W przypadku pacjentów z grupy 3-6 lat oraz 7-12 lat, wszystkie epizody miały charakter krwawień spontanicznych, natomiast w grupie starszych dzieci wszystkie obserwowane krwawienia nastąpiły w wyniku urazu.			
<b>Analiza bezpieczeństwa</b>			
W badaniu Wang 2018 nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla dzieci z hemofilią typu B otrzymujących preparat rFIX-Fc			
Uwagi			

**Wang 2018 (publikacja Wang 2018; NCT: bd)**

- Badanie retrospektywne oceniające preparaty VIII oraz IX czynnika krwi, związanych z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1, w populacji odpowiednio chorych z hemofilią A oraz B
- Wyniki dla chorych z hemofilią typu B otrzymujących rFIX-Fc zostały podane jedynie dla odsetka osób z krwawieniem oraz liczby krwawień

## 19.8.3 Badania porównujące produkty Alprolix oraz Idelvion

### 19.8.3.1 Rampotas 2020

Tabela 175. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Rampotas 2020*.

Rampotas 2020 (publikacja: <i>Rampotas 2020</i> )				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe			
Skala NICE	3/8	Klasyfikacja AOTMiT		IVA
Liczba ośrodków	1 (Wielka Brytania)	Sponsor		bd.
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zebrano dane od pacjentów, którzy zmienili leczenie z czynnika SHL-FIX (ang. <i>standard half-life factor IX</i>) na badane interwencje (rozpatrywane łącznie jako EHL-FIX) w okresie od 1 stycznia 2016 r. do 1 czerwca 2019 r.</li> <li>Dane dotyczące skuteczności leczenia zbierano przez 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz 12 miesięcy po zmianie na badane interwencje</li> </ul>			
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Użyto testu Wilcoxon dla par obserwacji przy założeniu poziomu istotności <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>Gdy dostępny był więcej niż jeden wynik pomiaru minimalnego poziomu czynnika IX, obliczano średnią ze wszystkich dostępnych wyników pomiaru.</p> <p>Nie przedstawiono informacji dotyczących oszacowania wielkości próby. Ostatecznie, w badaniu wzięło udział 20 pacjentów, w tym 3 dzieci i 17 dorosłych.</p>			
Interwencja i komparatory				
<p><b>Profilaktyka:</b> Pacjenci otrzymywali leczenie czynnikami o wydłużonym działaniu (EHL-FIX, ang. <i>extended half-life factor IX</i>): lekiem Idelvion (albutrepenonakog alfa) lub Alprolix (eftrepenonakog alfa) w postaci wlewu dożylnego, po wcześniejszym leczeniu czynnikiem o standardowym działaniu (SHL-FIX, ang. <i>standard half-life factor IX</i>). Mediana dawki wśród pacjentów przyjmujących Idelvion (<math>n = 7</math>) wynosiła 20,2 IU/kg (IQR: 15,38; 23,0), zaś wśród otrzymujących Alprolix (<math>n = 13</math>): 31,5 IU/kg (IQR: 28,2; 38,2). W przypadku obu leków wstrzyknięcia następowały co 7 dni (w porównaniu – wcześniejsze leczenie SHL-FIX: dawkowanie średnio co 3 dni).</p>				
Populacja				
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano kryteriów włączenia</li> </ul>			
Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano kryteriów wykluczenia</li> </ul>			
Charakterystyka populacji (ogółem)	Mediana wieku (IQR) [lata]			
Idelvion	45 (16,5; 54,5)			
Alprolix	38 (26; 46)			
Przeżyły chorych	Pacjenci włączeni do badania	Pacjenci, którzy	Pacjenci pozostający przy leczeniu EHL-FIX po 12 miesiącach, n (%)	Zgony, n (%)

**Rampotas 2020 (publikacja: Rampotas 2020)**

		wrócili na terapię SHL-FIX, n (%)		
Idelvion	7	3 (43%)	4 (57%)	bd.
Alprolix	13	1 (8%)	10 (77%)	bd.
<b>Ogółem</b>	<b>20</b>	<b>4 (20%)</b>	<b>14 (70%)</b>	<b>2 (10%)</b>

**Wyniki****Ocena skuteczności klinicznej:**Roczna częstość krwawień (n = 18)

ABR (Idelvion vs Alprolix), mediana (IQR): 2 (1; 6) vs 4 (1; 5)

ABR (EHL-FIX vs SHL-FIX), mediana (IQR), p:

- ABR: 3 (1; 5,25) vs 3 (1; 5), p = 0,95
- ABR krwawień spontanicznych (z ang. *annualized spontaneous bleeding rate*): 1,5 (0; 3) vs 0,5 (0; 3), p = 0,57
- ABR krwawień w wyniku urazu (*traumatic bleeding rate*): 1 (0; 4) vs 1,5 (0,75; 4), p = 0,32

Minimalny poziom czynnika IX (n = 17), mediana (IQR):

- Idelvion vs Alprolix: 0,075 (0,047; 0,08) IU/ml vs 0,04 (0,03; 0,05) IU/ml,
- EHL-FIX vs SHL-FIX: 0,05 (0,04; 0,065) IU/ml vs 0,04 (0,03; 0,07) IU/ml, p = 0,77

Ocena jakości życia na podstawie formularza EQ5D-5L (n = 14), mediana (IQR), p:

- QoL (EHL-FIX vs SHL-FIX): 0,79 (0,58; 0,88) vs 0,76 (0,63 vs 0,84), p = 0,96

Częstotliwość podawania leku (n = 20): Idelvion co 7 dni vs Alprolix co 7 dni vs SHL-FIX średnio co 3 dni, p < 0,0001

**Analiza bezpieczeństwa**

U jednego z pacjentów przyjmujących Idelvion wystąpiło krwawienie spontaniczne w kolanie pomimo minimalnego poziomu czynnika IX 0,08 IU/ml. Dodatkowo, u innego pacjenta, również leczonego Idelvionem, odnotowano częstsze niż oczekiwane epizody krwawienia (informacje dot. minimalnego poziomu czynnika IX nie zostały uzyskane). U trzeciego pacjenta otrzymującego Idelvion odnotowano spontaniczne krwawienie w łokciu niedługo po zakończeniu 12-miesięcznej terapii (zarejestrowany minimalny poziom czynnika IX: 0,07 IU/ml). U jednego pacjenta leczonego Alprolixem po 8 miesiącach podawania zaobserwowano rumień w miejscu wstrzyknięcia, który rozprzestrzenił się po całej klatce piersiowej z towarzyszącym uczuciem „szczypania”. We wszystkich wymienionych przypadkach leczenie przerwano.

**Uwagi**

- Głównym celem badania było porównanie ogólnie preparatów o wydłużonym działaniu (EHL-FIX), ze standardowymi preparatami (SHL-FIX), dlatego w badaniu nie porównywano statystycznie wyników Idelvionu oraz Alprolixu.
- W badaniu uczestniczyły osoby dorosłe oraz dzieci, jednak autorzy nie przedstawili wyników z podziałem na grupy wiekowe.
- Dane dotyczące przyjętych dawek leku (profilaktycznie i doraźnie) rejestrowano przez Internet za pomocą platformy HaemTrack.
- Pacjenci mieli za zadanie rejestrowanie samodzielnie on-line wszystkich zaistniałych epizodów krwawień; Każdy epizod musiał zostać potwierdzony oraz oceniony pod względem ciężkości (ang. *severity*) w wywiadzie lekarskim lub poprzez rozmowę telefoniczną.
- Dwóch pacjentów nie prowadziło rejestrów epizodów krwawień za pomocą platformy HaemTrack, zarówno podczas przyjmowania SHL-FIX oraz badanej interwencji, w związku z czym zostali wykluczeni z analizy ABR.
- Dwóch pacjentów przyjmujących SHL-FIX oraz 3 pacjentów przyjmujących EHL-FIX nie miało pomiarów poziomu minimalnego czynnika IX i zostało wykluczonych z oceny tego parametru.
- Badacze nie stwierdzili istotnego związku pomiędzy dniem w którym wystąpił epizod krwawienia a czasem od podania ostatniej dawki EHL-FIX.

**Rampotas 2020 (publikacja: Rampotas 2020)**

- U żadnego z pacjentów przyjmujących Idelvion oraz Alprolix nie wytworzyły się inhibitory czynnika IX.
- Dwa odnotowane w badaniu zgony nie miały związku z hemofilią.

**19.8.3.2 Malec 2020**Tabela 176. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Malec 2020

<b>Malec 2020 (publikacja: Malec 2020)</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	4 (USA)	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	▪ Nie sprecyzowano		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	▪ Nie sprecyzowano		
<b>Interwencja i komparatory</b>			
<b>Profilaktyka:</b> Pacjenci otrzymywali leczenie czynnikiem o wydłużonym działaniu EHL – FIX, w tym rFIX-FP oraz rFIX-Fc			
<b>Populacja</b>			
<b>Główne kryteria włączenia</b>	▪ Ogółem przedstawione w publikacji dane dotyczyły wszystkich pacjentów leczonych w 4 ośrodkach, u których wystąpiły spontaniczne krwawienia/niewielkie krwotoki powstałe w wyniku urazu lub słabo kontrolowalne krwawienia, natomiast nie sprecyzowano innych, szczegółowych kryteriów włączenia.		
<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	▪ Nie sprecyzowano		
<b>Charakterystyka populacji (ogółem)</b>	Wskazano jedynie, że mediana wieku kohorty wynosiła 14,5 (zakres: 1,4-22) lat		
<b>Przeływ chorych</b>	Wskazano, że 85% pacjentów, u których wystąpiły krwawienia ostatecznie zmieniło koncentraty czynników. Dodatkowo wskazano, że żaden z pacjentów nie przeszedł na terapię glikopeligowanym koncentratem FIX (z ang. <i>glykopegylated recombinant FIX</i> )		
<b>Wyniki</b>			
<b>Ocena skuteczności klinicznej:</b>			
<u>Liczba pacjentów ze spontanicznymi krwawieniami/niewielkimi krwotokami powstałymi w wyniku urazu lub słabo kontrolowanym krwawieniem:</u>			
<u>rFIX – FP vs rFIX-Fc (n = 24 vs n = 24)</u>			
▪ Ośrodek 1: 4/5 vs 0/7			
▪ Ośrodek 2: 3/4 vs 0/4			
▪ Ośrodek 3: 4/7 vs 0/4			
▪ Ośrodek 4: 2/5 vs 0/2			

*Malec 2020* (publikacja: *Malec 2020*)

**Uwagi**

- Wyniki badania opublikowano w formie listu do redakcji
- Liczba pacjentów otrzymujących rFIX-Fc przedstawiona w publikacji Malec 2020 wynosiła 31 (str. 1), przedstawiona w tabeli w publikacji Malec 2020 w tabeli nr 1 (str. 2) wynosiła 24, natomiast wynikająca z sumy pacjentów przedstawionej w tej samej tabeli wynosiła 17.

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, zestawienie badań opisujących Idelvion (populacja dzieci oraz mieszana) oraz oceniany komparator, opis komparatora, opis badań wtórnych, badania w toku, opis wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis badań dotyczących produktu Idelvion (populacja dzieci oraz mieszana), zestawienie badań opisujących Idelvion oraz oceniane komparatory, opis komparatorów, tabelaryczna charakterystyka włączonych badań, opis wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	opis badań dotyczących produktu Idelvion (badania <i>Rampotas 2020</i> ), dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, URPL, EMA oraz FDA, tabelaryczna charakterystyka włączonych badań
[REDAKCYJA]	ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, URPL, EMA oraz FDA, tabelaryczna charakterystyka włączonych badań, opis wyników badania <i>Malec 2020</i> , badania w toku, zestawienie bezpieczeństwa badań oceniających Idelvion oraz Alprolix w populacji mieszanej
[REDAKCYJA]	tabelaryczna charakterystyka włączonych badań
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystyczne



## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	33
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	33
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	34
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	35
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.....	39
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych oceniających preparat Idelvion.....	40
Tabela 7. Charakterystyka metodyki włączonych badań; Idelvion (albutrepenonakog alfa) w populacji dzieci.....	50
Tabela 8. Przeptyw chorych w badaniach <i>PROLONG-9FP</i> i <i>PROLONG-9FPc</i> , Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	53
Tabela 9. Kryteria selekcji w badaniu <i>PROLONG-9FP</i> , Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	54
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań <i>PROLONG-9FP</i> , <i>Oldenburg 2020</i> i <i>PROLONG-9FPc</i> , Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	55
Tabela 11. Opis interwencji ocenianej w badaniach <i>PROLONG-9FP</i> , <i>Oldenburg 2020</i> i <i>PROLONG-9FPc</i> , Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	59
Tabela 12. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP vs FIX, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	61
Tabela 13. Ocena średniorocznej częstości krwawień, rFIX-FP, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	63
Tabela 14. Charakterystyka epizodów krwawień, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	64
Tabela 15. Liczba iniekcji rFIX-FP koniecznych do uzyskania hemostazy, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	65
Tabela 16. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rFIX-FP, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	67
Tabela 17. Średnie tygodniowe zużycie leku, rFIX-FP vs FIX, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	69
Tabela 18. Średnie tygodniowe zużycie leku, rFIX-FP vs FIX, badania <i>PROLONG-9FP</i> , <i>Hermans 2020</i> i <i>Oldenburg 2020</i> .....	70
Tabela 19. Ocena jakości życia pacjentów, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	71
Tabela 20. Ocena satysfakcji z leczenia wg opiekunów, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	72
Tabela 21. Ocena skuteczności oraz kluczowych socjalno-demograficznych parametrów, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	73
Tabela 22. Ocena skuteczności, rFIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku < 12 lat.....	74
Tabela 23. Zużycie leku, rFIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku < 12 lat.....	75
Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa, badanie <i>PROLONG-9FP</i> .....	76
Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa, rFIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FP</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku < 12 lat.....	78

Tabela 26 Charakterystyka metodyki badań klinicznych w populacji mieszanej; Idelvion (albutrepenakog alfa).	80
Tabela 27. Przeptyw chorych w badaniach klinicznych prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenakog alfa).	83
Tabela 28. Kryteria selekcji w badaniach klinicznych prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenakog alfa).	85
Tabela 29. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych oceniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenakog alfa).	86
Tabela 30. Opis interwencji ocenianej w badaniach klinicznych uwzględniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenakog alfa).	88
Tabela 31. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP, badania <i>PROLONG-9FPa</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> .	90
Tabela 32. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP vs FIX, badanie <i>PROLONG-9FP0</i> .	91
Tabela 33. Porównanie stosunku wartości poszczególnych parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP vs rFIX, badanie <i>PROLONG-9FP0</i> .	92
Tabela 34. Ocena średniorocznej częstości krwawień, badanie <i>PROLONG-9FPa</i> i <i>PROLONG-9FPb</i> .	93
Tabela 35. Charakterystyka epizodów krwawień, badania <i>PROLONG-9FPa</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> .	94
Tabela 36. Charakterystyka epizodów krwawień oraz liczba iniekcji rFIX-FP koniecznych do uzyskania hemostazy, badania <i>PROLONG-9FPa</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> .	95
Tabela 37. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rFIX-FP, badanie <i>PROLONG-9FPa</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> .	96
Tabela 38. Zużycie rFIX-FP – przed i w trakcie operacji, publikacja Curtin 2020 (badania <i>PROLONG-9FP</i> , <i>PROLONG-9FPb</i> oraz <i>PROLONG-9FPc</i> ).	99
Tabela 39. Pooperacyjne zużycie rFIX-FP, publikacja Curtin 2020 (badania <i>PROLONG-9FP</i> , <i>PROLONG-9FPb</i> oraz <i>PROLONG-9FPc</i> ).	100
Tabela 40. Średnie tygodniowe zużycie leku, rFIX-FP vs FIX, badanie <i>PROLONG-9FPb</i> .	101
Tabela 41. Ocena skuteczności, rFIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych.	103
Tabela 42. Porównanie skuteczności między poszczególnymi schematami dawkowania, rFIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych.	104
Tabela 43. Zużycie leku, rFIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych.	105
Tabela 44. Aktywność FIX w stanie równowagi ( <i>steady-state</i> ; %), rFIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych.	105
Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa w badaniach <i>PROLONG-9FPa</i> , <i>PROLONG-9FP0</i> oraz <i>PROLONG-9FPb</i> .	106
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa, rFIX-FP, faza wydłużona badania <i>PROLONG-9FPb</i> – próba <i>PROLONG-9FPc</i> , podgrupa dzieci w wieku $\geq 12$ lat oraz dorosłych.	108

Tabela 47 Charakterystyka metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej; Idelvion (albutrepenonakog alfa).	109
Tabela 48. Przepływ chorych w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	111
Tabela 49. Kryteria selekcji w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej prowadzonych w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	112
Tabela 50. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa). ....	113
Tabela 51. Opis interwencji ocenianej w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (albutrepenonakog alfa).....	114
Tabela 52. Ocena epizodów krwawień, badanie <i>Hermans 2020</i> . ....	115
Tabela 53. Ocena epizodów krwawień, badanie <i>Mancuso 2020a</i> .....	116
Tabela 54. Ocena epizodów krwawień, badanie <i>Oldenburg 2020</i> .....	117
Tabela 55. Średnia dawka stosowanych leków, badanie <i>Hermans 2020</i> . ....	118
Tabela 56. Średnia dawka stosowanych leków, badanie <i>Oldenburg 2020</i> .....	119
Tabela 57 Charakterystyka metodyki włączonego badania <i>Rampotas 2020</i> ; Idelvion vs Alprolix w populacji mieszanej. ....	121
Tabela 58 Przepływ chorych w badaniu <i>Rampotas 2020</i> ; Idelvion vs Alprolix w populacji mieszanej.....	121
Tabela 59. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badania <i>Rampotas 2020</i> ; Idelvion vs Alprolix. ....	122
Tabela 60. Opis interwencji ocenianej w badaniu <i>Rampotas 2020</i> ; Idelvion (albutrepenonakog alfa) vs Alprolix (eftrenonakog alfa). ....	123
Tabela 61. Ocena średniorocznej częstości krwawień, badanie <i>Rampotas 2020</i> . ....	123
Tabela 62. Ocena QoL, badanie <i>Rampotas 2020</i> . ....	125
Tabela 63. Liczba pacjentów ze spontanicznymi krwawieniami/niewielkimi krwotokami powstałymi w wyniku urazu lub słabo kontrolowanym krwawieniem w każdym z ośrodków względem klasyfikacji względem produktów EHL.....	126
Tabela 64. Zestawienie analizowanych badań, rFIX-FP vs rFIX-FC. ....	129
Tabela 65. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP vs rFIX-FC. ....	133
Tabela 66. Średnioroczne częstości krwawień, rFIX-FP vs rFIX-FC.....	135
Tabela 67. Charakterystyka epizodów krwawień, rFIX-FP vs rFIX-FC.....	136
Tabela 68. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, rFIX-FP vs rFIX-FC. ....	136
Tabela 69. Ocena odpowiedzi hemostatycznej, rFIX-FP vs rFIX-FC.....	137
Tabela 70. Średnie tygodniowe zużycie leku, rFIX-FP vs rFIX-FC.....	138
Tabela 71. Porównanie oceny skuteczności faz wydłużonych, rFIX-FP vs rFIX-FC. ....	139
Tabela 72. Zestawienie oceny bezpieczeństwa, rFIX-FP vs rFIX-FC. ....	141

Tabela 73. Zestawienie badań oceniających rFIX-FP oraz rFIX-FC w populacji mieszanej obejmującej dzieci i dorosłych, lub populacji dorosłych. ....	143
Tabela 74. Ocena parametrów farmakokinetycznych, rFIX-FP vs rFIX-FC.....	149
Tabela 75. Średnioroczne częstości krwawień, rFIX-FP vs rFIX-FC.....	152
Tabela 76. Dodatkowe porównanie średniorocznej częstości krwawień dla preparatów rFIX-FP oraz rFIX-FC podawanych co 2 tygodnie, badania <i>PROLONG-9FPb</i> oraz <i>B-LONG</i> . ....	155
Tabela 77. Liczba i odsetek pacjentów bez epizodów krwawienia, rFIX-FP vs rFIX-FC. ....	156
Tabela 78. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia, rFIX-FP vs rFIX-FC. ....	157
Tabela 79. Średnia tygodniowa dawka leku, rFIX-FP vs rFIX-FC. ....	159
Tabela 80. Średnioroczna częstość krwawień, rFIX-FP vs rFIX-FC, fazy wydłużone <i>PROLONG-9FPc</i> oraz <i>B-YOND</i> . .....	160
Tabela 81. Zużycie leku, rFIX-FP vs rFIX-FC, fazy wydłużone <i>PROLONG-9FPc</i> oraz <i>B-YOND</i> .....	161
Tabela 82. Ocena bezpieczeństwa rFIX-FP (Idelvion) vs rFIX-FC (Alprolix). ....	161
Tabela 83. Ocena bezpieczeństwa rFIX-FP (Idelvion) vs rFIX-FC (Alprolix) – faza wydłużona. ....	163
Tabela 84. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów uwzględnionych w dopasowaniu MAIC przed i po procedurze dopasowania. ....	165
Tabela 85. Ocena średniorocznej częstości krwawień w porównaniu rFIX-FP z rFIX-Fc, badanie <i>Astermark 2021</i> . .....	166
Tabela 86. Tabelaryczna lista zdarzeń niepożądanych podczas terapii rFIX-FP, <i>ChPL Idelvion 2021</i> .....	168
Tabela 87. Badania w toku oceniające preparat Idelvion.....	171
Tabela 88 Charakterystyka metodyki badań oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	204
Tabela 89. Przepływ chorych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	205
Tabela 90. Kryteria selekcji w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	207
Tabela 91. Wyjściowa charakterystyka populacji w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci (badania <i>Kids B-LONG</i> oraz <i>PUPS B-LONG</i> ). ....	210
Tabela 92. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci < 12 lat, badanie <i>Kids B-LONG</i> . ....	211
Tabela 93. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci < 12 lat, badanie <i>PUPS B-LONG</i> . ....	212
Tabela 94. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci < 12 lat, badanie <i>B-YOND</i> . ....	213
Tabela 95. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci. ....	214
Tabela 96. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci < 12 lat, badanie <i>Kids B-LONG</i> . ....	215

Tabela 97. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci < 12 lat, badanie <i>PUPS B-LONG</i> .	219
Tabela 98. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci < 12 lat, badanie <i>B-YOND</i> .	220
Tabela 99. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci < 12 lat, badanie <i>Kids B-LONG</i> .	222
Tabela 100. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci < 12 lat, badanie <i>PUPS B-LONG</i> .	231
Tabela 101. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci < 12 lat, badanie <i>B-YOND</i> .	232
Tabela 102. Charakterystyka metodyki badań oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci i dorosłych.	235
Tabela 103. Przepływ pacjentów w badaniach oceniających Alprolix (rekombinowany czynnik IX – rFIX) w populacji dzieci i dorosłych.	237
Tabela 104. Kryteria włączenia oraz wykluczenia do badań oceniających rFIX-Fc w populacji dzieci lub dorosłych.	240
Tabela 105. Podsumowanie charakterystyk pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach klinicznych oceniających rFIX-Fc w populacji dzieci lub dorosłych.	243
Tabela 106. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>B-LONG</i> .	246
Tabela 107. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>B-YOND</i> .	247
Tabela 108. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>PARADIGM 7</i> .	248
Tabela 109. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Brennan 2020</i> .	248
Tabela 110. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>O'Donovan 2021</i> .	250
Tabela 111. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Shapiro 2020</i> .	250
Tabela 112. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Shapiro 2012</i> .	251
Tabela 113. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Shrestha 2021</i> .	252
Tabela 114. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Sun 2021</i> .	253
Tabela 115. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Traets 2020</i> .	255
Tabela 116. Podsumowanie procedur zastosowanych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w ocenie rFIX-Fc.	256
Tabela 117. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>B-LONG</i> .	258
Tabela 118. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>B-YOND</i> .	260
Tabela 119. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Brennan 2020</i> .	262
Tabela 120. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Keepanasseril 2017</i> .	262

Tabela 121. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>O'Donovan 2021</i> .	263
Tabela 122. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>PARADIGM 7</i> .	264
Tabela 123. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Shapiro 2012</i> .	266
Tabela 124. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Shapiro 2020</i> .	267
Tabela 125. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Shrestha 2021</i> .	269
Tabela 126. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Sun 2021</i> .	270
Tabela 127. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Traets 2020</i> .	272
Tabela 128. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Wang 2018</i> .	273
Tabela 129. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>B-LONG</i> .	274
Tabela 130. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>B-YOND</i> .	276
Tabela 131. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Keepanasseril 2017</i> .	278
Tabela 132. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>PARADIGM 7</i> .	278
Tabela 133. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Shapiro 2012</i> .	278
Tabela 134. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Shapiro 2020</i> .	278
Tabela 135. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, populacja dzieci lub dorosłych, badanie <i>Sun 2021</i> .	279
Tabela 136. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	280
Tabela 137. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	282
Tabela 138. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	282

Tabela 139. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. ....	283
Tabela 140. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. ....	284
Tabela 141. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2. ....	284
Tabela 142. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....	285
Tabela 143. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	285
Tabela 144. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	286
Tabela 145. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	287
Tabela 146. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	287
Tabela 147. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ). ....	290
Tabela 148. Domeny oraz liczba elementów kwestionariusza HAEMO-QOL. ....	296
Tabela 149. Szczegółowe wyniki analizowanych badań według skali NICE. ....	298
Tabela 150. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	308
Tabela 151. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	308
Tabela 152. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	309
Tabela 153. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FP</i> (populacja dzieci). ....	310
Tabela 154. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FPa</i> (populacja mieszana). ....	313
Tabela 155. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FP0</i> . ....	315
Tabela 156. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FPb</i> . ....	316
Tabela 157. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROLONG-9FPc</i> (populacje dzieci w wieku < 12 lat oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorosłych). ....	320
Tabela 158. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Hermans 2020</i> . ....	326
Tabela 159. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Mancuso 2020a</i> . ....	328
Tabela 160. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Oldenburg 2020</i> . ....	330
Tabela 161. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kids B-LONG</i> . ....	333
Tabela 162. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>B-YOND</i> . ....	336
Tabela 163. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>B-LONG</i> . ....	340
Tabela 164. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PUPS B-LONG</i> . ....	344
Tabela 165. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PARADIGM-7</i> . ....	346
Tabela 166. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Brennan 2020</i> . ....	348

---

Tabela 167. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Keepanasseril 2017</i> . .....	349
Tabela 168. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>O'Donovan 2021</i> . .....	350
Tabela 169. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Shapiro 2020</i> . .....	353
Tabela 170. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Shapiro 2012</i> . .....	354
Tabela 171. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Shrestha 2021</i> . .....	357
Tabela 172. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Sun 2021</i> . .....	358
Tabela 173. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Traets 2020</i> . .....	360
Tabela 174. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Wang 2018</i> . .....	362
Tabela 175. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Rampotas 2020</i> . .....	364
Tabela 176. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Malec 2020</i> . .....	366



## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	48
--	----

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Idelvion 2021** ██████████ Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych z hemofilią B. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2021.
- Astermark 2021** Astermark J, Wojciechowski P, Aballéa S, Hakimi Z, Nazir J, Klamroth R. Efficacy of rFIXFc versus rIX-FP for the Treatment of Patients with Hemophilia B: Matching-Adjusted Indirect Comparison of B-LONG and PROLONG-9FP Trials. *J Blood Med* 2021; 12:613-621.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brennan 2020** Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Haemophilia* 2020; 26(3):529-535
- CHMP 2009** European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline in the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-Derived Factor IX Products. EMEA. 2009. CHMP/BPWP/144552/2009
- ChPL Idelvion 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Idelvion EMEA/H/C/003955 - R/0047 z dnia 23.02.2021 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Curtin 2020** Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Négrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rFIX-FP. *Thromb Res* 2020; 188:85-89
- Davis 2019** Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rFIX-FP. *J Med Econ* 2019; 22(10):1014-1021
- EMA 2021** What are the risks associated with Idelvion?  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idelvion>  
Data ostatniego dostępu: 20.09.2021 r.
- EQ-5D-5L 2020** Kwestionariusz EQ-5D-5L. Opis oraz wersja elektroniczna (demo) dostępne on-line: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>  
Data ostatniego dostępu: 09.04.2020 r.
- Escobar 2017** Escobar M, Santagostino E, Lessinger C, Shapiro A, Oldenburg J, Pan-Petesh B, Seifert W. Prophylaxis with rFIX-FP reduces consumption compared with previous FIX in both adult and pediatric patients. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB952.
- Escuriola Ettingshausen 2019** Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, Garly ML, Meldgaard RM, Persson P, Klamroth R. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(2):268-276
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>

Data ostatniego dostępu: 20.09.2021 r.

- FDA 2021** Idelvion  
Dostęp on-line pod adresem: [https://search.usa.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=fda1&sort\\_by=&query=idelvion](https://search.usa.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=fda1&sort_by=&query=idelvion)  
Data ostatniego dostępu: 20.09.2021 r.
- FDA 2021a** FDA Adverse Events Reporting System (FEARS) Public Dashboard  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>  
Data ostatniego dostępu: 20.09.2021 r.
- Fischer 2017** Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, Diao L, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(2):e75-e82
- Gill 2019** Gill JC, Roberts J, Li Y, Castaman G. Sustained high trough factor IX activity levels with continued use of rFIX-FP in adult and paediatric patients with haemophilia B. *Haemophilia* 2019; 25(3):e219-e222
- Hermans 2020** Hermans C, Marino R, Lambert C, Mangles S, Sommerer P, Rives V, Maro G, Malcangi G. Real-World Utilisation and Bleed Rates in Patients with Haemophilia B Who Switched to Recombinant Factor IX Fusion Protein (rFIX-FP): A Retrospective International Analysis. *Adv Ther* 2020; 37(6):2988-2998
- 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).
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Keepanasseril 2017** Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S. Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia* 2017; 23(4):e365-e367
- Kenet 2016** Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, Mancuso M, Curtin J, Voigt C, Li Y, Jacobs I, Santagostino E, Álvarez-Roman M-T, Chan A, Barnes C, Blatny J, Meunier S, Komrska V, Laws H-J, Morfini M, Blazek B. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rFIX-FP) in children: Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost* 2016; 116(4):659-668
- Kenet 2020** Kenet G, Chambost H, Male C, Halimeh S, Lambert T, Li Y, Seifert W, Santagostino E. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rFIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. *Thromb Haemost* 2020; 120(4):599-606
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Malec 2020** Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: A survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia* 2020; 26(3):e128-e129
- Mancuso 2017** Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *J Clin Med* 2017; 6(4)

- Mancuso 2020** Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, Lissitchkov T, Nagao A, Seifert W, Li Y, Santagostino E. Long-term safety and efficacy of rFIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2020; 18(5):1065-1074
- Mancuso 2020a** Mancuso ME, Oldenburg J, Boggio L, Kenet G, Chan A, Altisent C, Seifert W, Santagostino E. High adherence to prophylaxis regimens in haemophilia B patients receiving rFIX-FP: Evidence from clinical trials and real-world practice. *Haemophilia* 2020; 26(4):637-642
- Mannucci 2014** Mannucci PM, Franchini M. Emerging drugs for hemophilia B. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014; 19(3):407-414
- Martinowitz 2013** Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rFIX-FP) in subjects with hemophilia B. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 2:S11-4
- Martinowitz 2013a** Martinowitz U, Lubetsky A, Santagostino E, et al. Efficacy, PK and safety results of a Phase I/II clinical study of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIXFP) in previously treated patients with hemophilia B [abstract OC 70.2]. *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 2):240-1
- Martinowitz 2015** Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, Jacobs I, Wuerfel T, Santagostino E. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* 2015; 21(6):784-790
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- 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 21/06/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.
- Negrier 2016** Negrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, Lopez-Fernandez MF, Mahlangu J, Pabinger I, Li Y, Wolko D, Voigt C, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* 2016; 22(4):e259-e266
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- NICE 2020** NICE Decision Support Unit. NICE DSU Technical Support. Document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE; Published 2016. Available from: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/population-adjustedindirect-comparisons-maic-and-stc/>
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Nolan 2021** Nolan B, Klukowska A, Shapiro A, Rauch A, Recht M, Ragni M, Curtin J, Gunawardena S, Mukhopadhyay S, Jayawardene D, Winding B, Fischer K, Liesner R. Final results of the PUPs

- B-LONG study: Evaluating safety and efficacy of rFIXFc in previously untreated patients with hemophilia B. *Blood Adv* 2021; 5(13):2732-2739
- O'Donovan 2021** O'Donovan M, Bergin C, Quinn E, Singleton E, Roche S, Benson J, Bird R, Byrne M, Duggan C, Gilmore R, Ryan K, O'Donnell JS, O'Connell NM. Real-world outcomes with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) prophylaxis: Longitudinal follow-up in a national adult cohort. *Haemophilia* 2021
- Oldenburg 2020** Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rFIX-FP compared to prior drug therapy. *Curr Med Res Opin* 2020; 36(1):9-15
- Pan-Petesich 2020** Pan-Petesich B, Nagao A, Karim FA, Tosetto A, Roman MTA, Seifert W, Li Y, Négrier C. Efficacy and safety of rFIX-FP in surgery: An update from a phase 3b extension study. *Thromb Res* 2020; 193:139-141
- Pasi 2017** Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Nolan B, Perry DJ, Kulkarni R, Ozelo M, Mahlangu J, Shapiro AD, Baker RI, Bennett CM, Barnes C, Oldenburg J, Matsushita T, Yuan H, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G, Mei B. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thromb Haemost* 2017; 117(3):508-518
- Pasi 2020** Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, Shapiro A, P'Ng S, Chambost H, Nolan B, Bennett C, Matsushita T, Winding B, Fruebis J, Yuan H, Rudin D, Oldenburg J. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia* 2020; 26(6):e262-e271
- Powell 2013** Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan GC, Novitzky N, Wong RS, Krassova S, Allen G, Jiang H, Innes A, Li S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Nugent K, Vigliani G, Brennan A, Luk A, Pierce GF. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369(24):2313-2323
- Powell 2015** Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, Mahlangu JN, Ozelo MC, Peerlinck K, Pasi J, Perry D, Ragni MV, Wang X, Jiang H, Li S, Cristiano LM, Innes A, Nugent K, Brennan A, Luk A, Allen G, Pierce GF, Robinson B. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol* 2015; 168(1):124-134
- PRAC 2021** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC  
Dostęp on-line pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field\\_ema\\_committee%253Atitle\\_field/PRAC?search\\_api\\_views\\_fulltext=idelvion](https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_committee%253Atitle_field/PRAC?search_api_views_fulltext=idelvion)  
Data ostatniego dostępu: 20.09.2021 r.
- Rampotas 2020** Rampotas A, Desborough MJR, Raza-Burton S, Taylor S, Wilkinson A, Hall GW, Shapiro S, Curry N. A single centre retrospective study of low dose prophylaxis with extended half-life factor IX for severe haemophilia B. *Haemophilia* 2020; 26(2):278-281
- Riva 2010** Riva S, Bullinger M, Amann E, von Mackensen S. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:139. doi:10.1186/1477-7525-8-139.
- Santagostino 2012** Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rFIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 120(12):2405-2411

- Santagostino 2013** Santagostino E. PROLONG-9FP clinical development program--phase I results of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP). *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 2:S7-10
- Santagostino 2016** Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, von Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Álvarez-Roman MT, Voigt C, Blackman N, Jacobs I. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rFIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127(14):1761-1769
- Santagostino 2017** Santagostino E, Kenet G, Oldenburg J, Chan A, Boggio L, Atisent C, Seifert W. High adherence in adult pediatric patients with haemophilia B receiving prophylaxis with rFIX-FP. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1816.
- Shapiro 2012** Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, Cheng G, Thompson AR, Goyal J, Tubridy KL, Peters RT, Dumont JA, Ewart D, Li L, Hallén B, Gozzi P, Bitonti AJ, Jiang H, Luk A, Pierce GF. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 119(3):666-672
- Shapiro 2019** Shapiro AD, Pasi KJ, Ozelo MC, Kulkarni R, Barnowski C, Winding B, Szamosi J, Lethagen S. Extending recombinant factor IX Fc fusion protein dosing interval to 14 or more days in patients with hemophilia B. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(1):109-113
- Shapiro 2020** Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, Escobar M, Tsao E, Barnowski C, Feng J, Jain N, Quon DV. Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia* 2020; 26(6):975-983
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shrestha 2021** Shrestha A, Su J, Li N, Barnowski C, Jain N, Everson K, Jena AB, Batt K. Physical activity and bleeding outcomes among people with severe hemophilia on extended half-life or conventional recombinant factors. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5(1):94-103
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Sun 2021** Sun H, Yang M, Poon M-C, Lee A, Robinson KS, Sholzberg M, Wu J, Iorio A, Blanchette V, Carcao M, Klaassen RJ, Jackson S. Factor product utilization and health outcomes in patients with haemophilia A and B on extended half-life concentrates: A Canadian observational study of real-world outcomes. *Haemophilia* 2021
- Traets 2020** Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk PR, Kremer Hovinga ICL, van Vulpen LFD, Schutgens REG. Real-Life Pharmacokinetics of rFVIII-Fc and rFIX-Fc. *TH Open* 2020; 4(4):e362-e364
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/search/node/Idelvion>  
Data ostatniego dostępu: 20.09.2021 r.

- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 20.09.2021 r.
- von Mackensen 2004** Von Mackensen S, Bullinger M, Haemo-QoL Group. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia*. 2004;10:17-25. doi:10.1111/j.1355-0691.2004.00875.x.
- von Mackensen 2017** Von Mackensen S, Seifert W. Health-related quality of life in pediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB1105.
- von Mackensen 2019** von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rFIX-FP. *Haemophilia* 2019; 25(1):45-53
- Wang 2018** Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia* 2018; 24(3):414-419
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).