Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ocena zasadności wprowadzenia czynnika IX o przedłużonym działaniu

w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. "Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

Opracowanie nr: OT.4220.41.2022

Data ukończenia: 16.06.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CSL Behring GmbH).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności** CSL Behring GmbH*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*

***Zakres wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

Wykaz wybranych skrótów

ABR	roczny wskaźnik krwawień (ang. annualised bleeds rate)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AjBR	roczna częstość krwawień do stawów (ang. annualised joint bleeding rate)
AKL	analiza kliniczna
aPCC	koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrates)
AsBR	roczna częstość spontanicznych krwawień (ang. annualised spontaneous bleeding rate)
AWB	analiza wpływu na budżet
BSH	British Society for Haematology
CFC	koncentraty czynników krzepnięcia (ang. coagulation factor concentrates)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
cz.	czynnik
CZN	cena zbytu netto
DDAVP	desmopresyna (ang. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin)
EDs	dni ekspozycji (ang. exposure days)
EHL	wydłużony okres półtrwania (ang. extended half life)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIX	czynnik IX krzepnięcia krwi (ang. factor IX)
FVIII	czynnik VIII krzepnięcia krwi (ang. factor VIII)
Haem-A-QoL	kwestionariusz oceny jakości życia dorosłych chorych z hemofilią (ang. Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults)
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. Hepatitis B Virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C Virus)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
HJHS	Haemophilia Joint Health Score
HRQoL	jakość życia oparta na zdrowiu (ang. health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	dożylne podanie leku (ang. intraarterialis)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. international unit)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 poz. 230)
MASAC	Medical and Scientific Advisory Council
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPLH	Narodowy Program Leczenia Hemofilii
NSLPZ	niesteroidowe leki przeciw zapalne
OBS	okres obserwacji
pdFIX	koncentraty osoczopochodnych czynników IX (ang. plasma derived factor IX)
PEG	glikol polietylenowy
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów I Transfuzjologów
PTOiHD	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
PUP	pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. previously untreated patients)
PwHB	pacjenci z hemofilia B (ang. people with haemophilia B)
rCF	rekombinowane czynniki krzepnięcia (ang. recombinant clottnig factor)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
rFIX	koncentraty rekombinowanych czynników IX (ang. recombinant factor IX)
rFIXFc	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc (ang. recombinant factor IX Fc fusion protein)
rFVIIa	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (ang. recombinant activated factor VIIa)
rIX-FP	Rekombinowany czynnik IX o przedłużonym działaniu opartym o nowe białko fuzyjne albuminy (ang. recombinant factor IX fusion protein)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2021 poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SHL	standardowy okres półtrwania (ang. standard half-life)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TXA	kwas traneksamowy (ang. tranexamic acid)
UKHCDO	United Kingdom Haemophilia Centres Doctors' Organisation
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WFH	Światowa Federacja Hemofilii (ang. The World Federation of Hemophilia)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZZP	Zakład Zamówień Publicznych
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 5
1. Informacje ze zlecenia ... 7
2. Przedmiot i historia zlecenia ... 8
2.1. Korespondencja w sprawie ... 8
2.2. Kompletność dokumentacji ... 9
3. Problem decyzyjny ... 10
3.1. Technologie oceniane ... 10
3.1.1. Informacje podstawowe ... 10
3.1.1.1. Charakterystyka ocenianych technologii ... 10
3.1.1.2. Status rejestracyjny ocenianych technologii ... 14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny ocenianych technologii ... 14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ... 16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 16
3.1.2.2. Oceniane wskazanie ... 17
3.1.2.1. Ocena analityków Agencji ... 17
3.2. Problem zdrowotny ... 20
3.3. Liczebność populacji ... 22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 33
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 35
3.6. Technologie alternatywne ... 36
4. Analiza kliniczna ... 37
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 37
4.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego ... 38
4.1.1.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy ... 38
4.1.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy ... 39
4.1.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym ... 39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego ... 40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badania wtórne ... 40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 42
4.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 42
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 42
4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 46
4.3. Komentarz Agencji ... 47

5. Ocena analizy ekonomicznej ... 49
5.1. Przedstawienie analizy ekonomicznej ... 49
5.1.1. Analiza ekonomiczna - Idelvion ... 49
5.1.2. Obliczenia własne Agencji ... 51
5.2. Komentarz Agencji ... 52
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 53
6.1. Przedstawienie analizy wpływu na budżet ... 53
6.1.1. Obliczenia własne Agencji ... 55
6.2. Komentarz Agencji ... 55
7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 56
8. Kluczowe informacje i wnioski ... 58
9. Źródła ... 63
10. Załączniki ... 64
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji ... 64
10.2. Refundowane technologie medyczne ... 68

1. Informacje ze zlecenia

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia	01.12.2022 DLT.405.71.2022.NK

Przedmiot zlecenia (art. 31 n pkt 5) ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych:

- wydanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia czynnika IX o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023".

Oceniana technologia:

- Produkty lecznicze (alfabetycznie):
  - **Alprolix (eftrenonakog alfa)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
  - **Idelvion (albutrepenonakog alfa)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
  - **Refixia (pegylowany nonakog beta)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Oceniane wskazanie:

Nie określono.

Proponowana cena hurtowa brutto:

Alprolix

- 2,27 PLN/IU[1]

IDELVION

[redacted]

Refixia

- Brak przedstawienia ceny.

Podmiot odpowiedzialny:

Alprolix

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Szwecja;

IDELVION

CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Niemcy;

Refixia

Novo Nordisk A/S, Novo Allé DK-2880 Bagsværd, Dania

[1] Cena określona na podstawie informacji z otwarcia ofert przetargu ZZP-81/21.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.12.2022, znak DLT.405.71.2022.NK (data wpłynięcia do AOTMiT 02.12.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, w przedmiocie oceny zasadności wprowadzenia czynnika IX o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityk zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023" (Narodowy Program), zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii, określoną w załączniku nr 8 do Narodowego Programu.

W Zleceniu wskazano, aby Agencja wydała łączną opinię dla wszystkich koncentratów czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu, ponieważ lek będzie kupowany w przetargach, do których dopuszczone będą wszystkie ww. koncentraty.

Zgodnie z zapisami modułu 4 przedmiotowego programu polityki zdrowotnej dotyczy on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Przeznaczenie leków w ramach tego modułu dotyczy pacjentów zgłoszonych do NCK i w ramach wskazań do podania produktu leczniczego zaakceptowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.

Kryterium kwalifikacji do modułu 4 jest spełnianie łącznie dwóch z trzech niżej podanych kryteriów:

1. Wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.
2. Opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.
3. Dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowa.

W załączniku nr 8 programu wskazano szczegółową procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu:

1. W celu dokonania oceny zasadności wprowadzenia nowej terapii, Narodowe Centrum Krwi, na wniosek Przewodniczącego Rady Programu, występuje do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Za analizy uznaje się analizy zgodne z wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
2. Po zaopiniowaniu wniosku o włączenie populacji do nowej terapii (załącznik nr 12 do Programu) oraz otrzymaniu analiz, Przewodniczący Rady przygotowuje pismo do ministra właściwego do spraw zdrowia z prośbą o zlecenie AOTMiT dokonania weryfikacji analiz i wydania opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia nowej terapii w oparciu o wykazaną efektywność medyczną i kosztową nowych terapii w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu.
3. W przypadku, gdy nowa terapia dotyczy jednostkowych pacjentów przewidywanych do leczenia lekami sierocymi, a przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego odmówił przygotowania analiz, o których mowa w ust. 2, Przewodniczący Rady Programu może wystąpić do ministra właściwego do spraw zdrowia z prośbą o zlecenie AOTMiT wydania opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia nowej terapii w oparciu o: udowodnioną efektywność medyczną w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwość do realizacji w ramach budżetu Programu.
4. Uznanie zasadności wprowadzenia nowej terapii następuje po otrzymaniu pozytywnej opinii AOTMiT.
5. Każde głosowanie Rady Programu w ramach niniejszej procedury wymaga złożenia deklaracji o braku lub ujawnieniu konfliktu interesów, której wzór określa załącznik nr 10 do Programu. W przypadku ujawnienia konfliktu interesów tj. powiązań w okresie ostatnich trzech lat z wytwórcami lub podmiotami odpowiedzialnymi za nową terapię, albo terapię alternatywną (konkurencyjną) z omawianą terapią członek Rady Programu zostaje wyłączony z głosowania. Wyłączenie z głosowania następuje również w przypadku odmowy złożenia deklaracji.

Na podstawie powyższego można wskazać, że procedowano częściowo zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano Agencji analizy dotyczące oceny efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano analizy HTA od Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Idelvion (produkt leczniczy Alprolix oraz Idelvion posiadają status leku sierocego).

Podmioty Odpowiedzialne za pozostałe produkty lecznicze nie przekazały analiz HTA. Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu.

Pismami z dnia 06.06.2023 r. Agencja wystosowała prośbę do Podmiotów Odpowiedzialnych o przedstawienie aktualnej oferty cenowej dla odpowiednich produktów leczniczych. W ramach odpowiedzi na ww. pisma, Agencja otrzymała informacje o aktualnej ofercie cenowej od Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Idelvion oraz Alprolix.

2.2. **Kompletność dokumentacji**

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- Analiza kliniczna. Produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet płatnika. Produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- Analiza racjonalizacyjna. Produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. Wersja 1.0, Kraków 2021.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologie oceniane

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka ocenianych technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Alprolix

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 07350031441659; ▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 07350031441666; ▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 07350031441673; ▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), 2000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 07350031441680; ▪ Alprolix (eftrenonakog alfa), 3000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 07350031441697.
Kod ATC	B02BD04 (leki przeciwkrwotoczne, czynn k krzepnięcia krwi IX)
Substancja czynna	**eftrenonakog alfa** Eftrenonakog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX, białko fuzyjne Fc (rFIXFc)) zawiera 867 aminokwasów. Jest to produkt czynnika o wysokiej czystości otrzymywany w technologii rekombinacji DNA w linii embrionalnych komórek nerki ludzkiej (HEK) bez dodatku jakichkolwiek egzogennych białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.
Dawkowanie	Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika IX, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta. Liczbę podanych jednostek czynnika IX wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do aktualnej normy WHO dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika IX w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności rekombinowanego czynnika IX Fc odpowiada ilości czynnika IX zawartego w jednym ml normalnego ludzkiego osocza. *Leczenie na żądanie* Obliczenie wymaganej dawki rekombinowanego czynnika IX Fc opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (IU) czynnika IX na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika IX w osoczu o 1% normalnej aktywności (IU/dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru: • Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) × pożądany wzrost poziomu czynnika IX (%) (IU/dl) × {odwrotność obserwowanej wartości odzysku (IU/kg na IU/dl)}; Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. Jeśli w celu opanowania krwawienia wymagane jest powtórzenie dawki, należy wziąć pod uwagę wydłużony okres półtrwania produktu ALPROLIX. Nie oczekuje się opóźnienia czasu do osiągnięcia aktywności szczytowej. W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej rodzajów krwawienia, aktywność czynn ka IX nie powinna zmniejszyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl) w danym okresie. *Profilaktyka* W przypadku profilaktyki długotrwałej przeciwko krwawieniu, zalecane schematy początkowe obejmują: • 50 IU/kg mc. co tydzień, dostosowanie dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi, lub • 100 IU/kg mc. co 10 dni, dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Niektórym pacjentom, u których choroba jest dobrze opanowana na podstawie schematu podawania produktu co 10 dni, można podawać produkt w odstępach co 14 dni lub dłuższych. Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg. *Pacjenci w podeszłym wieku* Doświadczenia dotyczące stosowania u pacjentów w wieku ≥65 lat są ograniczone. *Dzieci i młodzież* U dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 IU/kg co 7 dni. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych. Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.
Droga podania	Podanie dożylne.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Czynnik IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 55 000 daltonów. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia oraz przez kompleks czynnika VII/czynn ka tkankowego w zewnątrzpochodnym układzie. Aktywowany czynnik IX, w połączeniu z aktywowanym czynn kiem VIII, powoduje aktywację czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu. Hemofilia B jest sprzężonym z płcią dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi spowodowanym zmniejszonym poziomem czynn ka IX, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. W wyniku leczenia substytucyjnego poziom czynnika IX w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień. Produkt ALPROLIX (eftrenonakog alfa) jest długo działającym, całkowicie rekombinowanym białkiem fuzyjnym, składającym się z ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, kowalentnie związanego z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Produkt jest wytwarzany w technologii rekombinacji DNA. Region Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 wiąże się z receptorem Fc noworodka. Ekspresja tego receptora ma miejsce w ciągu całego życia i jest częścią naturalnie występującego szlaku chroniącego immunoglobuliny przed degradacją lizosomalną poprzez przywrócenie tych białek do krążenia, co prowadzi do ich długiego okresu półtrwania w osoczu.

Źródło: ChPL Alprolix; https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 15.06.2023 r.]

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Idelvion

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	▪ Idelvion (a butrepenonakog alfa), 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991326166; ▪ Idelvion (a butrepenonakog alfa), 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991326173; ▪ Idelvion (albutrepenonakog alfa), 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991326180; ▪ Idelvion (albutrepenonakog alfa), 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991326197; ▪ Idelvion (albutrepenonakog alfa), 3500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: brak.
Kod ATC	B02BD04 (leki przeciwkrwotoczne, czynn k krzepnięcia krwi IX)
Substancja czynna	**albutrepenonakog alfa** Albutrepenonakog alfa jest oczyszczonym białkiem wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA opartej na genetycznym połączeniu rekombinowanej a buminy z rekombinowanym czynnikiem IX. Genetyczna fuzja cDNA ludzkiej a buminy z cDNA ludzkiego czynnika krzepnięcia IX umożliwia produkcję pojedynczych rekombinowanych białek i zapewnia jednorodność produktu poprzez un kniecie chemicznej koniugacji. Porcja rekombinowanego czynnika IX jest identyczna z formą alleliczną Thr148 czynnika IX pochodzącego z osocza. Rozszczepialny łączn k pomiędzy rekombinowanym czynnikiem IX a cząsteczkami albuminy pochodzi z endogennego „peptydu aktywującego" w natywnym czynniku IX.
Dawkowanie	Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej zależą od stopnia ciężkości niedoboru IX czynnika krzepnięcia krwi, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Liczba podawanych pacjentowi jednostek IX czynnika wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnych standardów WHO dla produktów IX czynnika. Aktywność IX czynnika w osoczu jest wyrażana jako odsetek (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu zawartości IX czynnika w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika IX jest równoważna zawartości czynnika IX w jednym ml normalnego osocza ludzkiego. *Leczenie na żądanie* Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. czynnika IX na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika IX w osoczu średnio o 1,3 j.m./dl (1,3% normalnej aktywności) u pacjentów w wieku ≥12 lat oraz o 1,0 j.m./dl (1,0% normalnej aktywności) u pacjentów w wieku <12 lat. Wymaganą dawkę oblicza się przy użyciu następującego wzoru: • Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (% normalnej aktywności lub j.m./dl) x {odwrotność obserwowanego odzysku (j.m./kg na j.m./dl)}; • Spodziewany wzrost czynnika IX (j.m./dl lub % normalnej aktywności) = dawka (j.m.) x odzysk (j.m./dl na j.m./kg)/masa ciała (kg); • Dawka i częstość podawania powinny zawsze być indywidualnie dobrane w zależności od skuteczności klinicznej u poszczególnych pacjentów. *Pacjenci w wieku poniżej 12 lat* Dla odzysku przyrostowego o wartości 1 j.m./dl na 1 j.m./kg, dawkę oblicza się w następujący sposób: wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (j.m./dl) x 1 dl/kg. *Pacjenci w wieku powyżej 12 lat* Dla odzysku przyrostowego o wartości 1,3 j.m./dl na 1 j.m./kg, dawkę oblicza się w następujący sposób: wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (j.m./dl) x 0,77 dl/kg. W razie wystąpienia następujących przypadków krwawienia, aktywność czynnika IX nie powinna zmniejszyć się poniżej podanych poziomów aktywności w osoczu (w % aktywności prawidłowej lub w j.m./dl) w danym okresie czasu.

	Profilaktyka Dla długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, zazwyczaj stosowane są dawki od 35 do 50 j.m. / kg raz w tygodniu. Niektórzy pacjenci, którzy są dobrze kontrolowani w schemacie raz w tygodniu mogą być leczeni dawką do 75 j.m./kg w odstępach 10-14 dniowych. U pacjentów powyżej 18 roku życia można rozważyć dalsze wydłużanie przerw w leczeniu. W niektórych przypadkach, szczególnie u młodszych pacjentów, konieczne mogą być krótsze odstępy pomiędzy dawkami lub wyższe dawki. Po wystąpieniu epizodów krwawienia w trakcie profilaktyki, pacjenci powinni jak tylko możliwe trzymać się dawkowania zalecanego w profilaktyce z dwiema dawkami IDELVIONU podanymi w odstępie co najmniej 24 godzin, ale dłuższym jeśli jest uznawany za odpowiedni dla pacjenta. W przypadku długofalowej profilaktyki zalecany schemat dawkowania to 35 do 50 j.m./kg raz w tygodniu. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same, jak dla dorosłych.
Droga podania	Podanie dożylne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Czynnik krzepnięcia krwi IX to jednołańcuchowa glikoproteina o masie cząsteczkowej około 68.000 daltonów. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K i jest syntetyzowany w wątrobie. Czynn k IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnętrznym szlaku krzepnięcia oraz przez kompleks czynnik VII/czynn k tkankowy w zewnętrznym szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII aktywuje czynnik X. Aktywowany czynn k X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do powstania skrzepu. Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią zaburzeniem krzepnięcia krwi, spowodowanym obniżeniem poziomu czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub wskutek przypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Terapia zastępcza powoduje podwyższenie poziomu czynnika IX w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień. Należy zwrócić uwagę że ABR (roczna częstość krwawień) jest nieporównywalna pomiędzy różnymi stężeniami czynnika i różnymi badaniami klinicznymi. Albutrepenonakog alfa jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX. Wydłużenie okresu półtrwania substancji albutrepenonakog alfa i zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową osiągnięto poprzez połączenie z rekombinowaną a buminą. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Albutrepenonakog alfa pozostaje w krążeniu w stanie niezmienionym do czasu aktywacji czynnika IX, po czym a bumina się odłącza, uwalniając czynnik IX (FIXa), który potrzebny jest do procesu krzepnięcia.

Źródło: ChPL Idelvion; https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 15.06.2023 r.]

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Refixia

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	▪ Refixia (pegylowany nonakog beta), 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991389963; ▪ Refixia (pegylowany nonakog beta), 1000 j.m., proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991389970; ▪ Refixia (pegylowany nonakog beta), 2000 j.m., proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: 05909991389987; ▪ Refixia (pegylowany nonakog beta), 3000 j.m., proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN: brak.
Kod ATC	B02BD02 (leki przeciwkrwotoczne, czynn k krzepnięcia krwi IX)
Substancja czynna	**pegylowany nonakog beta** Rekombinowany ludzki czynnik IX otrzymywany w wyn ku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. chinese hamster ovary, CHO), kowalencyjnie koniugowany z glikolem polietylenowym (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa. Produkt leczniczy Refixia jest oczyszczonym rekombinowanym ludzkim czynn kiem IX (rFIX) zawierającym gl kol polietylenowy (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa, swoiście połączony z N-glikanami w peptydzie aktywującym rFIX. Po aktywacji produktu Refixia, peptyd aktywujący zawierający cząsteczkę glikolu polietylenowego o masie cząsteczkowej 40 kDa odłącza się od cząsteczki naturalnego aktywnego czynnika IX. Główna sekwencja aminokwasowa rFIX w produkcie Refixia jest identyczna z allelem Ala148 ludzkiego osoczowego czynnika IX. W procesie hodowli komórek, oczyszczania, koniugacji czy tworzenia produktu leczniczego Refixia nie stosuje się żadnych substancji pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.
Dawkowanie	Liczba jednostek podawanego czynnika IX wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynn ka IX w osoczu wyrażana jest procentowo (w stosunku do prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w stosunku do Wzorca Międzynarodowego dla czynnika IX w osoczu). *Profilaktyka* Zaleca się 40 j.m./kg masy ciała raz na tydzień. Dawki oraz odstępy pomiędzy podaniami powinny być dostosowane w oparciu o osiągnięte aktywności czynnika IX oraz indywidualną tendencję do występowania krwawień.

	Pacjentom stosującym profilaktykę, którzy zapomnieli o przyjęciu dawki, zaleca się jak najszybsze jej przyjęcie, a następnie powrót do ustalonego schematu dawkowania raz na tydzień. Nie należy stosować dawki podwójnej. *Leczenie na żądanie* Dawkowanie produktu i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od umiejscowienia i nasilenia krwawienia. Leczenie krwawień przy użyciu produktu Refixia: • 40 j.m./kg m.c. przy wczesnych krwawieniach do stawów, mięśni lub z jamy ustnej (zaleca się przyjęcie pojedynczej dawki); • 80 j.m./kg m.c. przy ciężkich krwawieniach lub krwawieniach zagrażających życiu (można podać dodatkowe dawki po 40 j.m./kg m.c.). *Zabiegi chirurgiczne* Stosowane dawki i odstęp między dawkami podczas zabiegów chirurgicznych zależą od procedury i lokalnych praktyk. *Dzieci i młodzież* Zalecenia dotyczące dawek u młodzieży (12–18 lat) są takie same jak dla dorosłych: 40 j.m./kg masy ciała. Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania produktu Refixia u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostało ustalone.
Droga podania	Podanie dożylne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Refixia jest oczyszczonym rekombinowanym ludzkim czynnikiem IX (rFIX), zawierającym połączony z białkiem gl kol polietylenowy (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa. Średnia masa cząsteczkowa produktu Refixia wynosi około 98 kDa, a masa cząsteczkowa samego fragmentu białkowego wynosi 56 kDa. Po aktywacji produktu Refixia, peptyd aktywujący zawierający cząsteczkę gl kolu polietylenowego o masie cząsteczkowej 40 kDa odłącza się od cząsteczki naturalnego aktywnego czynnika IX. Czynnik IX jest glikoproteiną o pojedynczym łańcuchu. Jest to syntetyzowany w wątrobie czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa oraz przez kompleks złożony z czynnika VII i czynnika tkankowego. Aktywowany czynnik IX, w skojarzeniu z aktywowanym czynnikiem VIII, powoduje aktywację czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i powstaje skrzep. Hemofilia B jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżona aktywność czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do nasilonych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą pojawiać się samoistnie albo w wyn ku urazów lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne prowadzi do zwiększenia aktywności czynnika IX w osoczu, wskutek czego dochodzi do czasowego wyrównania niedoboru czynnika i zmniejszenia skłonności do krwawień.

Źródło: ChPL Refixia; https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 15.06.2023 r.]

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat biologicznego okres półtrwania ($t_{½}$) z odpowiednich ChPL ocenianych produktów leczniczych oraz wybrane komentarze dot. porównania biologicznych $t_{½}$ ocenianych produktów z czynnikami krzepnięcia o standardowym biologicznym $t_{½}$. Należy wskazać, iż nie można bezpośrednio porównywać podanych wartości, gdyż zostały one uzyskane na podstawie różnych testów, różnych populacji i różnych wielkości prób.

Tabela 4. Biologiczny okres półtrwania – na podstawie odpowiednich ChPL

Produkt leczniczy	Biologiczny okres półtrwania ($t_{½}$) [godz.]	Wybrane komentarze z ChPL
Alprolix (eftrenonakog alfa)	Średnia geometryczna (95% CI): 77,60 (70,05-85,95)	-
Idelvion (a butrepenonakog alfa)	Mediana (min, max) w fazie eliminacji: 95,3 (51,5; 135,7) – dorośli 86,2 (72,6; 105,8) – dzieci od 1 do <6 lat 89,3 (62,1; 123,0) – dzieci od 6 do <12 lat 88,8 (51,5; 130,0) – młodzież od 12 do <18 lat	Wydłużenie okresu półtrwania substancji a butrepenonakog alfa i zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową osiągnięto poprzez połączenie z rekombinowaną albuminą.
Refixia (pegylowany nonakog beta)	Średnia geometryczna (CV%): 103 (14) – młodzież od 13 do 17 lat 115 (10) – dorośli ≥18 lat	W porównaniu z niezmodyfikowanym czynn kiem IX okres półtrwania produktu leczniczego Refixia jest przedłużony.

3.1.1.2. Status rejestracyjny ocenianych technologii

Tabela 5. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Alprolix

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 maja 2016 r., EMA. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lutego 2021 r., EMA.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX). Produkt Alprolix można stosować we wszystkich grupach wiekowych.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Źródło: ChPL Alprolix, EMA: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alprolix [data dostępu: 15.06.2023 r.]

Tabela 6. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Idelvion

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2016 r., EMA. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 lutego 2021 r., EMA.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawienia u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX). Idelvion może być stosowanych we wszystkich grupach wiekowych.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Źródło: ChPL Idelvion, EMA: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idelvion [data dostępu: 15.06.2023 r.]

Tabela 7. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego Refixia

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 2017 r., EMA. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2022 r., EMA. Produkt leczniczy objęty dodatkowym monitorowaniem.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat powyżej z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).
Status leku sierocego	Pierwotnie lek Refixia uznano za lek sierocy 15 maja 2009 r. Następnie lek wycofano z rejestru sierocych produktów leczniczych w maju 2017 r. na wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w momencie przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): W celu zbadania potencjalnych skutków akumulacji gl kolu polietylenowego (PEG) w splocie naczyniówkowym w mózgu i innych tkankach/narządach, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia, obejmujące dane z rejestru chorych na hemofilię, zgodnie z uzgodnionym protokołem. [Termin: Q2 2028]

Źródło: ChPL Refixia, EMA:**Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz typu hiperłącze.** https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/refixia [data dostępu: 15.06.2023 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny ocenianych technologii

Produkty lecznicze zawierające czynnik IX o przedłużonym działaniu (Alprolix i Idelvion) były przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu populacji pediatrycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Rekomendacje Agencji dotyczące ocenianych technologii

Nr i data wydania	Ocena Agencji
Alprolix (eftrenonakog alfa)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku[2]	**Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273897, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)".
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku[3]	**Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273903, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)".
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku[4]	**Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273910, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)".
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku[5]	**Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273927, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)".
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku[6]	**Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw, kod EAN: 5909991273934, w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)".
Rekomendacja nr 70/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. Prezesa AOTMiT[7]	**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego: • Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU, 1 zestaw; • Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU, 1 zestaw; • Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 000 IU, 1 zestaw; • Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 000 IU, 1 zestaw; • Alprolix (eftrenonakog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 000 IU, 1 zestaw; W ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)".
Idelvion (albutrepenonakog alfa)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku[8]	**Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne** objęcie refundacją produktów leczniczych: • Idelvion, albutrepenonakog alfa, 250 j.m., EAN: 5909991326166; • Idelvion, albutrepenonakog alfa, 500 j.m., EAN: 5909991326173; • Idelvion, albutrepenonakog alfa, 2000 j.m., EAN: 5909991326197; • Idelvion, albutrepenonakog alfa, 1000 j.m., EAN: 5909991326180; w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)", w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. **Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne** objęcie refundacją powyższych produktów leczniczych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)", w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla preparatów czynn ka krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu i wydawanie ich bezpłatnie.

[2] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_477_stanowisko_124_ALPROLIX_250IU_art_35.pdf [dostęp: 17.06.2023 r.]
[3] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_478_stanowisko_125_ALPROLIX_500IU_art_35.pdf [dostęp: 17.06.2023 r.]
[4] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_479_stanowisko_126_ALPROLIX_1000IU_art_35.pdf [dostęp: 17.06.2023 r.]
[5] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_480_stanowisko_127_ALPROLIX_2000IU_art_35.pdf [dostęp: 17.06.2023 r.]
[6] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/SRP/U_43_481_stanowisko_128_ALPROLIX_3000IU_art_35.pdf [dostęp: 17.06.2023 r.]
[7] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/087/REK/RP_70_2017_Alprolix.pdf [dostęp: 17.06.2023 r.]
[8] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/209/SRP/U_48_399_23112020_s_84_Idelvion_albutrepenonakog%20alfa_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 17.06.2023 r.]

Rekomendacja nr 84/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. Prezesa AOTMiT[9]	**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktów leczniczych: • Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326166, • Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326173, • Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326197, • Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, kod EAN: 5909991326180, we wskazaniu wynikającym ze złożonego i uzgodnionego z Wnioskodawcą programu lekowego: B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)", w kategorii dostępności: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, (…).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 9. Sposób finansowania

Proponowana cena hurtowa brutto	▪ [redacted] (Idelvion); ▪ 2,27 PLN/IU (Alprolix) Cena określona na podstawie informacji z otwarcia ofert przetargu ZZP-81/21[10], wskazanego przez Podmiot Odpowiedzialny za produkt leczniczy Alprolix. ▪ brak przedstawienia ceny (Refixia).
Sposób finansowania	W ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023".
Proponowany oferta finansowa	[redacted]

Źródła finansowania programu:

Narodowy Program zostanie sfinansowany z budżetu będącego w dyspozycji Ministra Zdrowia z części 46 – Zdrowie, działu – 851 – Ochrona zdrowia, rozdziału 85 149 – Programy polityki zdrowotnej oraz z innych źródeł wynikających z przepisów prawa.

Koszty całkowite interwencji na poszczególne lata wynoszą w 2019 r.: 283 118 224,43 PLN; w 2020 r.: 356 507 392,50 PLN, w 2021 r.: 365 944 074,00 PLN, w 2022 r.: 368 300 000,00 PLN, w 2023 r.: 380 600 000,00 PLN.

Obecnie produkty lecznicze Alprolix oraz Idelvion są umieszczone na liście leków refundowanych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)" zgodnie z Obwieszczeniem MZ ws. wykazu leków refundowanych.

[9] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/209/REK/RP_84_2020_Idelvion_zaczernienia_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 17.06.2023 r.]
[10] https://zzpprzymz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzymz/demand/notice/public/37219/details [dostęp: 15.06.2023 r.]

Biorąc pod uwagę różnice w urzędową ceną zbytu wskazaną w Obwieszczeniu MZ , a cenami rzeczywistymi określonymi na podstawie wyników przetargów (niższe od cen w Obwieszczeniu MZ), w raporcie nie rozważano urzędowych cen omawianych leków.

3.1.2.2. Oceniane wskazanie

Tabela 10. Oceniane wskazanie

Wskazanie zgodne ze zleceniem MZ	Nie określono.
Wskazanie zgodne z HTA Podmiotów Odpowiedzialnych	HTA Idelvion: „Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Idelvion. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, produkt leczniczy Idelvion (a butrepenonakog alfa) jest wskazany do leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX) we wszystkich grupach wiekowych." Dodatkowo wskazano: „Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej dzieci chore na ciężką postać hemofilii B mają bardzo utrudniony dostęp do leczenia preparatami rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego. Problem decyzyjny dotyczy finansowania leku Idelvion w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach modułu IV, który umożliwia stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu w leczeniu hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (NPLH 2020). Z uwagi na powyższe populację docelową stanowić będą pacjenci z hemofilią B ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), zwłaszcza którzy wymagają wdrożenie 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)."
Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej	Moduł 4 Zapewnienie czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Przeznaczenie leków Pacjenci zgłoszeni do Rady Programu i wskazanie do podania produktu leczniczego zaakceptowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT. Kryteria kwalifikacji Spełnianie łącznie dwóch kryteriów: 1. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu. 2. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku. 3. Dodatkowe kryteria kwalif kacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowa. Kryteria wyłączenia 1. Niepotwierdzenie się efektywności medycznej lub kosztowej wobec dotychczas stosowanych produktów leczniczych; 2. Zgon; 3. Ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytego Zespołu von Willebranda); 4. Wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie; 5. Dodatkowe kryteria wyłączenia wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia.

Wskazane w Programie Narodowym kryteria włączenia i wyłączenia cechuje niejasność. Pewne kryteria dotyczą włączenia terapii do programu (np. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku), a inne dotyczą kwestii pacjentów (np. zgon, czy ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej).

3.1.2.1. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowe zlecenie realizowane jest na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, czyli w ramach innych zadań zleconych Agencji przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia czynników IX o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023".

Zgodnie z zapisami modułu 4 przedmiotowego programu polityki zdrowotnej dotyczy on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Przeznaczenie leków w ramach tego modułu dotyczy pacjentów zgłoszonych do NCK i w ramach wskazań do podania produktu leczniczego zaakceptowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.

Kryterium kwalifikacji do modułu 4 jest spełnianie łącznie dwóch z trzech niżej podanych kryteriów:

1. Wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.
2. Opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.
3. Dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowa.

Na podstawie powyższego można wskazać, że procedowano częściowo zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano Agencji analizy dotyczące oceny efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano analizy HTA od Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Idelvion (produkt leczniczy Alprolix oraz Idelvion posiadają status leku sierocego). Podmioty Odpowiedzialne za pozostałe produkty lecznicze nie przekazały analiz HTA. Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone.

Oceniane wskazanie

Biorąc pod uwagę, iż populacja docelowa definiowana poprzez kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie została określona, w ramach prac nad raportem dokonano analizy możliwego kształtu populacji.

Zgodnie z dokumentami rejestracyjnymi oceniane produkty lecznicze są zarejestrowane w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią typu B (wrodzonym niedoborem IX czynnika krzepnięcia krwi). Przy czym produktu lecznicze: Alprolix i Idelvion mogą być stosowane we wszystkich grupach wiekowych, a produkt leczniczy Refixia może być stosowany u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej.

Zgodnie z klasyfikacją hemofilii w zależności od aktywności cz. IX wyróżniamy postać: <1% normy – ciężką; 1-5% normy – umiarkowaną; >5 do <40% normy – łagodną.

Biorąc pod uwagę, iż formalnie czynniki IX rekombinowane o przedłużonym działaniu są finansowane w ramach programu lekowego B.15 (zgodnie z Obwieszczeniem MZ objęte refundacją są Alprolix i IDELVION), w poniższym raporcie nie analizowano stosowania czynników IX o przedłużonym działaniu w populacji pacjentów pediatrycznych.

Zgodnie z zapisami modułu 4 Narodowego Programu dot. on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu.

Na podstawie powyższego przyjęto, iż populację docelową będą stanowić osoby dorosłe z ciężką hemofilią B bez inhibitorów czynnika IX, które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami, są to m.in.: pacjenci, u których występują częste krwawienia; brak lub słaby dostęp naczyniowy prowadzący do zakładania portów naczyniowych, brak lub słaba odpowiedź na leczenie rFIX, lub pacjenci ze źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki, pacjenci z chorobami współistniejącymi uniemożliwiającymi optymalną profilaktykę za pomocą dostępnych czynników IX, pacjenci z brakiem możliwości regularnych dojazdów do ośrodka lub pielęgniarki z przyczyn socjalnych/geograficznych. Powyższe wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ocenianych produktów leczniczych.

Proponowana cena

Część Podmiotów Odpowiedzialnych przedstawiła proponowaną cenę produktu leczniczego (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.1. „Wnioskowany sposób finansowania"). Biorąc pod uwagę, iż czynniki w ramach Narodowego Programu są nabywane na podstawie przetargów organizowanych poprzez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, ich cena, dla poszczególnych przetargów, może być zmienna.

Należy mieć na uwadze, że obecnie, w ramach programu lekowego B.15 oraz przetargów organizowanych przez ZZP przy Ministrze Zdrowia, funkcjonują zapisy nakładające na Podmioty Odpowiedzialne dodatkowe obowiązki w ramach zaproponowanej ceny produktu leczniczego dotyczące: finasowania realizacji wywoływania

tolerancji immunologicznej[11], a także dostawę zestawów do podawania lub zestawów do infuzji do portów naczyniowych dla pacjentów wskazanych przez Narodowe Centrum Krwi, organizację dostaw do domu dla wskazanej liczby pacjentów, utylizację sprzętu jednorazowego użytku oraz kontrolę zużycia leków.[12]

Dodatkowe uwagi

Biorąc pod uwagę obecny sposób zakupu czynników krzepnięcia IX poprzez NCK - pacjenci otrzymują czynnik, który wygrał przetarg (osoczopochodny lub rekombinowany, niezależnie od historii przyjmowanego czynnika), w związku z tym sugeruje się wprowadzenie zapisów zabezpieczających możliwość kontynuowania terapii za pomocą czynnika IX o przedłużonym działaniu (w przypadku objęcia finansowaniem tych preparatów w ramach Narodowego Programu) u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z terapii.

[11]Program Lekowy B.15 – zgodnie z Obwieszczeniem MZ
[12]https://zzpprzymz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzymz/demand/notice/public/65686/details [dostęp: 15.06.2023 r.]

3.2. **Problem zdrowotny**

Definicja

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

D67 Dziedziczny niedobór czynnika IX

Choroba Christmasa

Niedobór:
- czynnika IX (z upośledzeniem czynności)
- osoczowego komponentu tromboplastyny (PTC) Hemofilia B[13]

Definicja

Hemofilia B (choroba Christmasa) to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. IX. Wynikiem mutacji genu cz. IX na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroba ta występują głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Hemofilia B jest 6–7 razy rzadsza od hemofilii A. Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. IX: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <40% normy – łagodna.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. rż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Inne objawy: krwawienia do mięśni, krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Krwawienie do mięśnia biodrowo-lędźwiowego może zostać mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.

Powikłania

1. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności.

2. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość chorych na ciężką hemofilię B leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.

Leczenie

Zalecenia ogólne:

1. Chory na hemofilię powinien być zaopatrzony w informacje na temat rozpoznania, postępowania w sytuacjach nagłych oraz dane kontaktowe lekarza prowadzącego. Chorzy powinni podejmować aktywność fizyczną, ale unikać urazów. Chorzy powinni być pod opieką ośrodka leczenia hemofilii.

2. Nie stosuj leków upośledzających czynność płytek krwi, w tym większości NSLPZ, zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego. Do leczenia bólu (np. w przypadku krwawienia dostawowego) stosuj paracetamol, wybiórcze inhibitory COX-2 i opioidy. W wyjątkowych sytuacjach, po indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia i ryzyka zakrzepicy dopuszcza się stosowanie leków przeciwpłytkowych, a nawet antykoagulantów, pod warunkiem utrzymywania aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego powyżej określonego poziomu. W profilaktyce ŻChZZ należy rozważyć metody mechaniczne.

3. Jeśli to możliwe, szczepionki powinno się podawać s.c.

4. Przed powikłaniami choroby chroni leczenie profilaktyczne niżej, zalecane u każdego chorego na ciężką hemofilię (oraz u chorych na umiarkowaną hemofilię z ciężkim fenotypem). Powinno być ono zindywidualizowane w zależności od przebiegu krwawień, stanu stawów, farmakokinetyki osobniczej oraz preferencji pacjenta.

5. Leczenie większości krwawień i profilaktykę przeszkolony chory może prowadzić samodzielnie w warunkach domowych. Po wystąpieniu krwawienia dostawowego w celu zmniejszenia bólu: odciążenie stawu, okłady z lodu

[13] http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1808,dziedziczny_niedobor_czynnika_ix [dostęp: 14.06.2023 r.]

(zdaniem niektórych ekspertów stosowanie okładów z lodu może nasilić krwawienie), unieruchomienie bandażem uciskowym, uniesienie kończyny. Chory z krwawieniem niepoddającym się leczeniu w warunkach domowych, zagrażającym życiu, wiążącym się z silnym bólem bądź dużym urazem, a zwłaszcza z krwawieniem w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub jamy brzusznej → konieczna hospitalizacja.

6. Zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu należy prowadzić wyłącznie w ośrodkach dysponujących możliwością codziennego laboratoryjnego monitorowania leczenia (oznaczania aktywności cz. IX i miana inhibitora cz. IX).

Leczenie farmakologiczne:

1. Koncentraty osoczopochodnego lub rekombinowanego cz. IX: wstrzyknięcia i.v.

1) długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia B → koncentrat cz. IX 25–50 IU/kg 2 ×/tydz.;
2) leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);
3) leczenie krwawień: hemofilia B → koncentrat cz. IX. Leczenie rozpocznij jak najszybciej, a w razie krwawienia zagrażającego życiu (w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub przewodu pokarmowego) – przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki.

Podanie i.v. 1 IU liofilizowanego koncentratu cz. IX/kg zwiększa aktywność cz. IX w osoczu o ~1% normy. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie przeprowadź badanie w kierunku inhibitora cz. IX. Koncentraty rekombinowanego cz. IX o przedłużonym czasie działania nie są refundowane w Polsce.

2. Desmopresyna (Minirin): nie wpływa na aktywność cz. IX w osoczu – nie stosuj w hemofilii B.

3. Leki wspomagające: kwas traneksamowy (Exacyl) w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami, głównie z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych, miejscowe środki hemostatyczne.

Źródło: Interna mały podręcznik. Jerzy Windyga. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2022. Data weryfikacji: 10 sierpnia 2022 https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20.2. [dostęp: 14.05.2023 r.]

3.3. **Liczebność populacji**

W trakcie prac nad raportem uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób i kosztów związanych z wykonanymi u nich świadczeniami w latach 2018-2022 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D67 (Hemofilia B) (dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Liczba pacjentów i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono łączne wartości dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D67 (bez różnicowania na postać choroby) oraz koszty świadczeń związanych z leczeniem tych pacjentów wg danych NFZ.

Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D67 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022*
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D67	313	289	292	300	212
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D67 [mln PLN]	0,32	0,19	0,26	0,21	0,13
Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D67	120	121	102	119	96
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10 D67 [mln PLN]	6,55	7,70	7,72	8,41	3,91
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D67	432	403	391	417	306
Łączna suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D67 [mln PLN]	6,87	7,89	7,99	8,62	4,04

*Dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022

Program lekowy B.15 „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)"

Zgonie z danymi NFZ w programie B.15, w ramach którego leczone są dzieci z ciężką postacią hemofilii B, który włączono w latach 2018-2021 leczonych jest od 60 do 62 pacjentów w skali roku, co wiązało się z kosztami łącznymi na poziomie od 6,22 mln PLN do 7,95 mln PLN. Na podstawie otrzymanych danych można wskazać, że liczba pacjentów leczonych osoczopochodnym czynnikiem IX spada (w 2022 roku było to 38% pacjentów), a także, iż główną składową kosztów w programie są koszty czynników krzepnięcia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D67 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia w ramach programu lekowego B.15

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022*
SUMA WARTOŚCI SPRAWOZDANYCH DLA PACJENTÓW Z ROZPOZNANIEM ICD-10 D67 [mln PLN]					
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	0,18	0,18	0,18	0,18	0,06
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	0,03	0,02	0,02	0,02	0,00
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
LECZENIE W WARUNKACH DOMOWYCH					
Liczba pacjentów	51	58	59	56	56
Suma krotność sprawozdana	498	601	586	598	278
Suma wartość sprawozdana [PLN]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FACTOR IX COAGULATIONIS HUMANUS					
Liczba pacjentów	35	33	29	24	23
Suma krotność sprawozdana [mln j.m.]	6,13	6,37	5,55	5,13	2,52
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	3,04	3,17	2,52	2,33	0,75**

Średni koszt ponoszony za jednostkę FIX osoczopochodnego [PLN/j.m.]	0,4966	0,4968	0,4536	0,4536	0,2974
FACTOR IX COAGULATIONIS HUMANUS RECOMBINATE					
Liczba pacjentów	24	28	33	36	37
Suma krotność sprawozdana [mln j.m.]	2,15	2,91	3,94	4,68	2,50
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	2,96	3,93	4,68	5,41	2,64**
Średni koszt ponoszony za jednostkę FIX rekombinowanego [PLN/j.m.]	1,3729	1,3476	1,1877	1,1558	1,0599
WARTOŚCI ŁĄCZNIE					
Liczba pacjentów leczonych w programie z rozpoznaniem ICD 10 D 67	60	61	62	61	61
Suma wartość sprawozdana [mln PLN]	6,22	7,30	7,41	7,95	3,46

*Dane za rok 2022 dot. okresu do 30.06.2022.
**Zgodnie z raportem refundacyjnym NFZ za 2022 rok całkowita kwota poniesiona na finansowanie czynników IX wyniosła 6,97mln PLN https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html [dostęp: 14.06.2023 r.]

Zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń-grudzień 2022 roku[14], refundowane w ramach programu lekowego produkty lecznicze to BeneFIX (nonacog alfa, czynnik rekombinowany) – wartość refundacji 5,56 mln PLN oraz Immunine (czynnik osoczopochodny) - wartość refundacji 1,41 mln PLN. Natomiast zgodnie z raportem za okres styczeń-marzec 2023 roku[15] refundowane preparaty to także BeneFIX – wartość refundacji 1,25 mln PLN oraz Immunine– wartość refundacji 0,21 mln PLN.

Dane Narodowego Centrum Krwi (NCK)

W toku prac nad opracowaniem Agencja wystąpiła do NCK z prośbą o dane nt. pacjentów z ciężka hemofilią B. NCK przekazał Agencji dane dot. liczby pacjentów z ciężką hemofilią B w latach 2019-2023 (dane dla 2023 roku do 30.04.2023 r.). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Dane NCK dot. pacjentów z ciężką hemofilia B bez inhibitora

Parametr	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów włączonych do Narodowego Programu					
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią B bez inh bitora	173	185	170	182	140
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią B bez inh bitora przyjmujących koncentrat czynnika IX osoczopochodnego	150	156	152	155	125
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią B bez inh bitora* przyjmujących rekombinowany koncentrat czynnika IX	24	29	19	27	15
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią B bez inh bitora – leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - profilaktyka	100	111	111	123	102
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią B bez inh bitora – leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - krwawienia	85	82	67	76	33
Ilość wydanego czynnika					
Ilość wydanego koncentratu czynn ka IX osoczopochodnego [mln j.m]	28,01	28,47	29,65	33,71	12,10
Ilość wydanego koncentratu czynn ka IX rekombinowanego [mln j.m]	0,31	0,43	0,39	0,36	0,14
Łączna ilość wydanych koncentratu czynnika IX [mln j.m]	28,32	28,89	30,04	34,07	12,23
Ilość wydanego czynnika – podział na cel leczenia					
Leczenie ambulatoryjne [mln j.m]	1,57	1,38	0,84	1,22	0,50
Leczenie domowe – krwawienia [mln j.m]	5,85	5,21	4,57	5,07	1,11
Leczenie domowe – profilaktyka [mln j.m]	15,26	21,17	23,68	25,64	9,84
Leczenie domowe - wtórna profilaktyka dorosłego chorego [mln j.m]	3,78	0,00	0,00	0,00	0,00
Leczenie domowe program ITI** [mln j.m]	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00
Leczenie szpitalne [mln j.m]	1,77	1,14	0,96	2,13	0,79
Koszty czynników					
Średni koszt koncentratu czynnika IX osoczopochodnego [PLN/j.m.]	0,4689	0,4247	0,3875	0,3548	0,3632
Średni koszt koncentratu czynnika IX rekombinowanego [PLN/j.m.]	1,2850	1,2189	1,1081	1,0712	1,0600

[14] https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html [dostęp: 31.05.2023 r.]
[15] https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8407.html [dostęp: 09.06.2023 r.]

Łączny koszt koncentratu czynn ka IX osoczopochodnego [mln PLN]	13,13	12,08	11,49	11,95	4,39
Łączny koszt koncentratu czynn ka IX rekombinowanego [mln PLN]	0,40	0,52	0,43	0,39	0,14
Łączny koszt koncentratu czynn ka IX pacjentów leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe - profilaktyka	7,16	8,96	9,18	9,10	3,56
Łączny koszt koncentratu czynn ka IX pacjentów leczonych w ramach kategorii: Leczenie domowe – krwawienia	2,89	2,49	2,00	1,97	0,46
Łączny koszt koncentratu czynników IX w programie [mln PLN]	**13,53**	**12,60**	**11,93**	**12,34**	**4,53**

*Zdefiniowany jako brak inh bitora.
**Program indukcji tolerancji immunologicznej w hemofilii powikłanej (ang. immune tolerance induction, ITI)
Przekazane dane nie umożliwiają przedstawienia wyników w podziale na pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

3.4. **Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**

3.4.1. **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

W dniu 13.06.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych dotyczących profilaktyki krwawień u chorych na ciężką hemofilię B (wrodzony niedobór czynnika IX).

Przeszukano następujące źródła:

- Agency for Healthcare Research and Quality, https://www.ahrq.gov/;
- Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, https://www.ahcdo.org.au/;
- British Society for Haematology, https://b-s-h.org.uk/;
- European Association for Haemophilia and Allied Disorders, https://www.eahad.org/;
- European Haemophilia Consortium, https://www.ehc.eu/;
- European Haemophilia Network, https://www.euhanet.org/;
- Guidelines International Network, https://g-i-n.net/;
- Haemophilia Foundation Australia, https://www.haemophilia.org.au/;
- National Health and Medical Research Council, https://www.nhmrc.gov.au/;
- National Institute for Health and Care Excellence, https://www.nice.org.uk/;
- Nordic Hemophilia Council, https://www.nordhemophilia.org/;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, https://pthit.pl/;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, https://ptohd.pl/;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, https://www.sign.ac.uk/;
- Trip database, https://www.tripdatabase.com/.
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, https://www.ukhcdo.org/guidelines/;
- World Federation of Hemophilia, https://wfh.org/.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „haemophilia", „hemophilia", "european", "international", "world", "guideline", "management", "recommendation", "consensus" lub „hemofilia", "europejskie", "międzynarodowe", "wytyczne", "zalecenia", "rekomendacje" i "konsensus".

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 7 dokumentów, w których omówiono leczenie chorych na ciężką hemofilię B: wytyczne polskie (PTHiT 2016, w których skupiono się na postępowaniu w przypadku hemofilii B bez inhibitorów czynnika IX oraz PTOiHD 2022), wytyczne światowe (WFH 2020), amerykańskie (MASAC 2022), brytyjskie (BSH 2020, UKHCDO 2016) oraz zalecenia międzynarodowego konsensusu dotyczące leczenia chorych na hemofilię B z 2022 r. W pracach PTOiHD 2022 oraz BSH 2020 przedstawiono zalecenia dot. leczenia hemofilii w populacji pediatrycznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTHiT 2016 (Polska)	Wytyczne postępowania w hemofilii B niepowikłanej inhibitorem czynnika IX opracowane przez Grupę Roboczą ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów Leki hamujące krwawienia w hemofilii: Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii pozostaje stosowanie koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (terapia substytucyjna). W leczeniu hemofilii stosuje się także desmopresynę i różne leki wspomagające, które, co prawda, nie zwiększają aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, ale wpływają korzystnie na hemostazę w innych mechanizmach. Poniżej wymieniono, a następnie scharakteryzowano leki hemostatyczne stosowane u chorych na hemofilię: ✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczopochodne czynniki krzepnięcia), ✓ koncentraty FVIII i FIX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia), ✓ **koncentraty** FVIII i **FIX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (extended half-life; EHL)**, ✓ 1-deamino-8-D-arginino wazopresyna (DDAVP), czyli desmopresyna, ✓ leki wspomagające: kwas traneksamowy (tranexamic acid; TXA) i miejscowe środki hemostatyczne. o Wytyczne odnośnie do wyboru koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych stosowanych w leczeniu chorych na hemofilię B: • W profilaktyce i leczeniu krwawień w umiarkowanej i ciężkiej hemofilii zaleca się uzupełnianie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. leczenie substytucyjne) dożylnymi wstrzyknięciami liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia poddawanych skutecznym procedurom inaktywacji wirusów. • Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynn ków zakaźnych (także dotąd nie opisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych. Zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV. • Niepoddane procedurom inaktywacji wirusów osocze świeżo mrożone (zawiera FVIII i FIX) i krioprecypitat (zawiera FVIII, ale nie zawiera FIX) nie powinny być stosowane w leczeniu substytucyjnym hemofilii, chyba że krwawienie wymaga natychmiastowego leczenia, a liofilizowane koncentraty nie są dostępne. • Nie zaleca się stosowania koncentratów zespołu protrombiny w leczeniu krwawień w hemofilii B, ze względu na ryzyko wystąpienia pow kłań zakrzepowo-zatorowych. • W wybranych sytuacjach klinicznych zasadne jest stosowanie leków wspomagających, takich jak kwas traneksamowy i hemostatyczne środki działające miejscowo. • W chwili, kiedy ukończono formułowanie niniejszych wytycznych, **koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym czasie działania** nie były stosowane w Polsce. • W 2014 roku w USA, Kanadzie, Australii i Japonii zarejestrowano dwa **koncentraty o przedłużonym czasie półtrwania**: 1) rFVIII połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (recombinant factor VIII fusion to FcIG; rFVIII-Fc, efmoroctocogum alfa) oraz 2) **rekombinowany czynnik IX połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G.** Zarejestrowanie obu leków było poprzedzone intensywnymi badaniami klinicznymi, w których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo obydwu koncentratów w profilaktyce i leczeniu krwawień u młodocianych i dorosłych chorych na hemofilię A i B, uprzednio leczonych koncentratami czynników krzepnięcia. Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, w tym – śródczaszkowym, prewencja krwawień w okresie okołooperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie. W tabeli poniżej przedstawiono definicje różnych form leczenia substytucyjnego w hemofilii: Leczenie epizodyczne („na żądanie") – Wstrzyknięcie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia. Długoterminowa profilaktyka Pierwotna profilaktyka – Regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i/lub badań obrazowych oraz przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu u pacjenta przed ukończeniem 3. roku życia** Wtórna profilaktyka – Regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu 2 lub więcej wylewów krwi do dużych stawów** i przed wystąpieniem udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i badań obrazowych Trzeciorzędowa profilaktyka – Regularne, długoterminowe* wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia rozpoczęte po wystąpieniu udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w stawach, wykazanych za pomocą badania przedmiotowego i zwykłych badań rentgenowskich zajętych stawów Inne formy profilaktyki Okresowa profilaktyka – Wstrzykiwanie koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku *długoterminowe – oznacza zamiar stosowania koncentratu przez 52 tygodnie w roku i realizowane przez co najmniej 45 tygodni (85%) w roku; **duże stawy – skokowo-goleniowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe. o Wytyczne długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii B: • U każdego pacjenta z ciężką hemofilią B należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień. • U każdego pacjenta z ciężką hemofilią B, u którego nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U każdego chorego na ciężką hemofilię B z artropatią hemofilową, należy rozważyć zastosowanie trzeciorzędowej profilaktyki krwawień. • Jeśli po zakończeniu długoterminowej profilaktyki zaczynają pojawiać się krwawienia do stawów lub o innym umiejscowieniu, należy powrócić do regularnego wstrzykiwania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Powrót do długoterminowej profilaktyki jest szczególnie wskazany, gdy krwawienia uniemożliwiają kontynuowanie edukacji lub podjęcie pracy zawodowej. • Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FVIII i FIX w ramach długoterminowej profilaktyki. Za najbardziej właściwe uważa się w hemofilii B: podawanie FIX w dawce 25–50 IU/kg 2 razy w tygodniu (ze względu na różnice właściwości farmakokinetycznych pdFIX i rFIX, dawki rFIX mogą być większe niż pdFIX). U części pacjentów dobry efekt kliniczny osiąga się po zastosowaniu mniejszych dawek i/lub wydłużając odstępy między iniekcjami. Jednakże część pacjentów będzie wymagała większych dawek lub ich częstszego podawania. • Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia). • Jeśli w trakcie stosowania długoterminowej profilaktyki pojawiają się krwawienia (breakthrough bleeding), należy rozważyć zmianę schematu profilaktyki (np. zmniejszenie odstępów między wstrzyknięciami) albo zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć niedoborowego czynnika krzepnięcia, np. przed okresami zwiększonej aktywności fizycznej. • Krwawienia występujące w okresie profilaktyki leczy się w taki sam sposób jak krwawienia u pacjentów nieobjętych profilaktyką. Częste krwawienia w trakcie długoterminowej profilaktyki świadczą o braku skuteczności zastosowanej formy terapii i są wskazaniem do modyfikacji schematu profilaktycznego. Dodatkowo, należy w takiej sytuacji upewnić się, że nie doszło do pojawienia się inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia. • Za najbardziej właściwą formę długoterminowej profilaktyki uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta. Sposób prowadzenia długoterminowej profilaktyki może ulegać modyfikacjom w przypadku zmian ww. parametrów. • Decyzję o rozpoczęciu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki, wyborze dawki FVIII lub FIX, założeniu cewnika do centralnej żyły – podejmuje doświadczony klinicysta z ośrodka leczenia hemofilii. • W czasie stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki pacjenci powinni być poddawani regularnym (nie rzadziej niż co 6–12 miesięcy) badaniom w ośrodkach leczenia hemofilii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W tym celu należy: a) Oceniać stan narządu ruchu badaniem fizykalnym; zaleca się stosowanie skali HJHS (ang. Haemophilia Joint Health Score). b) Notować wszystkie epizody krwawień w trakcie stosowania profilaktyki oraz analizować ich potencjalne przyczyny tak, aby modyfikując schemat profilaktyki, można było skuteczniej im zapobiegać. c) Oceniać stosowanie się pacjenta (rodziców pacjenta) do wymogów schematu profilaktyki. Nieprzestrzeganie zasad profilaktyki może być przyczyną jej nieskuteczności. d) Okresowo oceniać najniższą aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu pacjenta poddawanego długoterminowej profilaktyce. Występowanie krwawień i stwierdzenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia. • Z chwilą wprowadzenia do lecznictwa w Polsce koncentratów **czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu**, Grupa ds. Hemostazy PTHiT ogłosi swoje stanowisko w sprawie ich wykorzystania w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A i B. *<u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.* *<u>Konflikt interesów:</u>* *Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.* *<u>Źródło finansowania:</u> nie występuje.*
PTOiHD 2022 (Polska)	<u>Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią B</u> Wielodyscyplinarną, kompleksową opiekę nad dziećmi chorymi na hemofilię prowadzi w Polsce 15 ośrodków leczenia wrodzonych skaz krwotocznych, zlokalizowanych najczęściej przy klinikach hematologii i onkologii dziecięcej. ○ Podstawy opieki nad dziećmi z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi: Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią B w profilaktyce i w leczeniu krwawień jest uzupełnianie niedoboru brakującego czynnika krzepnięcia. Ogólne zasady postępowania substytucyjnego sprowadzają się do: • wyboru odpowiedniego preparatu, • ustalenia właściwej dawki, tak aby po przetoczeniu aktywność brakującego czynnika w osoczu biorcy wzrosła do granic zapewniających hemostazę, • powtarzania przetoczeń w odpowiednich odstępach czasu. ○ Ogólne zasady postępowania terapeutycznego w hemofilii B: • Obecnie w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A lub B stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII lub IX, preparaty omijające, takie jak aPCC i rFVIIa, oraz emicizumab. • W ciężkiej postaci hemofilii postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Według aktualnego programu NFZ rozróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotna profilaktyka krwawień dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii B wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. r.ż. Wtórną profilaktykę krwawień prowadzi się u dzieci chorych na hemofilię B od 1. dnia życia do ukończenia 18. r.ż., po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów. o Postępowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii B • Standardem postępowania u dzieci jest profilaktyka, którą określa Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia „Profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofi lii A i B" – załącznik B.15. Program zezwala na stosowanie zarówno osoczopochodnego, jak i rekombinowanego IX czynnika krzepnięcia w profilaktyce pierwotnej w dawce 100-480 j./kg m.c./28 dni, a w profilaktyce wtórnej 200-700 j./kg m.c./28 dni. W leczeniu krwawień u pacjentów objętych profilaktyką należy stosować ten sam preparat IX czynnika krzepnięcia co w profilaktyce. W hemofilii B rekomendowana jest także profilaktyka zgodnie z indywidualną charakterystyką farmakokinetyczną pacjenta. o Profilaktyka za pomocą **czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania**: • W profilaktyce z zastosowaniem SHL (ang. standard half-life) trzeba pamiętać, że najmłodsi chorzy z hemofilią B wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu 2 razy w tygodniu. Tym samym dla pacjentów bardzo istotny jest dostęp do naczyń obwodowych, co szczególnie u najmłodszych i ich opiekunów jest bardzo obciążające. Leczenie to może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i ograniczenia istotnych aktywności, co wpływa na niską ocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. health-related quality of life – HRQoL). Odpowiedzią na te niedogodności było wytworzenie **koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania (ang. extended plasma half-life products – EHL).** Jest to grupa preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia (ang. recombinant clottnig factor – rCF), których czas półtrwania (T1/2) wydłużono co najmniej 1,3-krotnie w porównaniu z koncentratami SHL. Pozwoliło to wydłużyć T1/2 koncentratów czynników VIII (FVIII) i IX (FIX) odpowiednio 1,3-1,7-krotnie oraz 4,3-5,3-krotnie, dzięki czemu w profilaktyce chorzy na hemofilię B mogą otrzymywać czynnik nawet raz na 7-14 dni • W opublikowanych badaniach klinicznych oraz doświadczeniach z codziennej praktyki udowodniono podobną skuteczność **rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu** w zapobieganiu i leczeniu krwawień oraz profilaktyce okołozabiegowej, a także bezpieczeństwo **EHL** w porównaniu z dłużej stosowanymi SHL. Warto jednak zaznaczyć, że Europejska Agencja Leków nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich **pegylowanych preparatów o wydłużonym czasie półtrwania** obecnie zarejestrowanych dla dorosłych. • Przechodząc z profilaktyki SHL na profilaktykę **EHL**, zazwyczaj zmniejsza się częstość dawkowania czynnika FIX z 2 razy w tygodniu do jednego podania na 7-10 dni. • Pełna realizacja nowo zdefiniowanych celów leczenia profilaktycznego **EHL**, z uwagi na wydłużony czas półtrwania oraz wyższe *trough level*, stanowi bardzo dobry wybór, choć jak dotychczas niedostępny dla polskich dzieci. *<u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.* *<u>Konflikt interesów:</u> nie podano.* *<u>Źródło finansowania:</u> nie podano.*
MASAC 2022 (USA)	<u>Dokument MASAC 267 – Zalecenia MASAC dotyczące profilaktyki hemofilii B z inhibitorami i bez nich</u> W związku z wykazanymi korzyściami z profilaktyki rozpoczętej w młodym wieku u osób z hemofilią B, MASAC zaleca, aby profilaktyka była uważana za standardowa terapię dla osób z ciężką postacią hemofilii A lub B (czynn k VIII lub czynn k IX <1%), w tym z inhibitorami. Leczenie profilaktyczne można również rozważyć w przypadku hemofilii umiarkowanej i łagodnej z ciężkim fenotypem. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć wcześnie (przed wystąpieniem częstych krwawień). Światowa Federacja Hemofilii podaje szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki, które popiera MASAC. W szczególności: • Profilaktykę należy rozpocząć we wczesnym wieku, najlepiej przed ukończeniem 3 roku życia i przed drugim krwawieniem do stawu; można rozważyć profilaktykę w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, aby zmniejszyć częstość występowania krwotoku śródczaszkowego. • Profilaktyka powinna być zindywidualizowana (poprzez dostosowanie dawki i/lub częstotliwości podania) i wystarczająca do zapobiegania wszystkim krwawieniom przez cały czas. • Opcje profilaktyki obejmują standardowy czynn k osoczopochodny, czynnik rekombinowany o standardowym okresie półtrwania; **czynnik rekombinowany o przedłużonym okresie półtrwania** i substytucję bezczynnikową. Profilaktyka czynnikowa: Istnieje kilka strategii profilaktyki uwzględniających wiek inicjacji, wybór produktu, częstość podawania i dostęp żylny. Wiek rozpoczęcia profilaktyki zależy również od przebiegu klinicznego, dostępu żylnego i celu leczenia. Optymalne wyniki są związane z młodym wiekiem inicjacji. Do profilaktyki hemofilii B bez inhibitorów dopuszczono kilka produktów zastępujących czynnik. Opcje obejmują zarówno wymianę czynnika pochodzenia osoczowego, jak i rekombinowanego. Produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania, jak i **produkty o przedłużonym okresie półtrwania**.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Istnieją różne strategie profilaktyki czynnikowej w zależności od dawki i częstości podawania, które można dostosować indywidualnie do pacjenta. Dawkowanie i częstotliwość mogą być zindywidualizowane/dostosowane na podstawie badań farmakokinetycznych. Profilaktykę można rozpocząć od strategii zwiększania dawki, zaczynając od podania raz w tygodniu, a następnie zwiększając ją w razie potrzeby w zależności od częstości krwawień. *Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano* *Konflikt interesów: nie przedstawiono* *Materiał udostępniony wyłącznie w celach informacyjnych. Narodowa Fundacja Hemofilii nie udziela porad lekarskich ani nie zajmuje się praktyką lekarską. Narodowa Fundacja Hemofilii w żadnym wypadku nie zaleca szczególnego leczenia dla określonych osób, a we wszystkich przypadkach zaleca konsultację z lekarzem lub lokalnym ośrodkiem leczenia przed podjęciem jakiegokolwiek leczenia.*
WFH 2020 (światowe)	Wytyczne dotyczące leczenia hemofilii ○ Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia: • Profilaktyka polega na dożylnym podawaniu koncentratu czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu. • Profilaktyka zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniom stawów, co powinno być celem terapii, i pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego (poziom 2). • Udowodniono przydatność profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia nawet w sytuacjach, kiedy poziom czynnika nie był przez cały czas utrzymywany powyżej 1 j.m./dl. • Nie jest jasne, czy wszyscy pacjenci powinni kontynuować profilaktykę przez czas nieokreślony, po osiągnięciu dorosłości. Choć niektóre dane wskazują, że część młodych dorosłych pacjentów jest w stanie dobrze funkcjonować bez profilaktyki, trzeba wykonać więcej badań, aby ustalić przejrzyste zalecenia. • U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami, szczególnie do tych samych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4 do 8 tygodni, żeby przerwać cykl krwawień. Może być to połączone z intensywną fizjoterapią lub synowiortezą. • Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednakże zmniejsza częstotliwość krwawień i może spowolnić progresję choroby stawów i poprawić jakość życia. • Profilaktyka – stosowana tak, jak obecnie, w krajach, gdzie nie ma istotnego ograniczenia zasobów – jest leczeniem kosztownym. Jest ona możliwa tylko wtedy, gdy na opiekę nad chorymi na hemofilię przeznaczone zostaną znaczne fundusze. Długofalowo jednak jest ona opłacalna finansowo, ponieważ eliminuje koszty związane z leczeniem uszkodzeń stawów i poprawia jakość życia. ○ Sposób podania i schematy dawkowania: • Obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe: ✓ Protokół z Malmö: 25–40 j.m./kg, podawane 2 razy w tygodniu u osób z hemofilią B. ✓ Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg, podawane 2 razy w tygodniu u osób z hemofilią B. • Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynnika. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu. • Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia. • Jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego. • Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta. • Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu (poziom 4). ○ Leki hemostatyczne: • Do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych WFH zdecydowanie zaleca stosowanie koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynn ków krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza (poziom 5). • W leczeniu niedoboru czynnika IX lepiej stosować produkt zawierający tylko czynnik IX niż koncentrat czynników zespołu protrombiny, ponieważ zawiera on również inne czynniki krzepnięcia (np. czynnik II, VII i X), które mogą ulec aktywacji w procesie produkcji. Produkty zawierające aktywowane czynn ki krzepnięcia mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy i zatorowości.(poziom 2). • Koncentraty czynnika IX są w hemofilii B lekami z wyboru. • Istnieją dwa rodzaje koncentratów czynn ka IX: czyste koncentraty czynnika IX, osoczopochodne lub rekombinowane; koncentraty czynnika IX zawierające również czynniki II, VII, IX i X, znane także jako koncentraty czynników zespołu protrombiny (PCCs) są one rzadko stosowane. • Gdy to możliwe, w leczeniu hemofilii B preferuje się stosowanie czystych koncentratów czynn ka IX, a nie PCC (Poziom 2) szczególnie w następujących przypadkach: zabieg chirurgiczny, choroby wątroby, długotrwałe leczenie dużymi dawkami, zakrzepica w wywiadzie lub tendencja do zakrzepicy, równoległe stosowanie leków o potencjale trombogennym, w tym leków antyibrynolitycznych. • Czyste produkty czynnika IX są wolne od ryzyka wystąpienia zakrzepicy lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, które może pojawić się przy dużych dawkach PCC. • U pacjentów z ciężkim fenotypem hemofilii B zaleca się profilaktyczne stosowanie koncentratów czynn ka krzepnięcia (o standardowym lub **wydłużonym okresie półtrwania**) w dawkach i odstępach między dawkami (w zależności od właściwości farmakokinetycznych koncentratu czynnika krzepnięcia), pozwalających na zachowanie w każdym punkcie czasowym odpowiednio wysokiej aktywności FVIII, pozwalającej na uniknięcie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	krwawień (dostawowych, spontanicznych, przełamujące), przy jednoczesnym zachowaniu dotychczasowego stylu życia i funkcji stawów. • Pacjenci z hemofilią, którzy przechodzą z koncentratów czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania na **koncentraty czynników krzepnięcia o wydłużonym okresie półtrwania**, zwykle wymagają zmniejszenia częstości dawkowania, ale produkty **EHL** można również stosować w celu utrzymania wyższych poziomów minimalnych w celu optymalizacji profilaktyki. • W przypadku pacjentów z ciężkim fenotypem hemofilii B stosujących **koncentraty EHL FIX** WFH zaleca profilaktyczne stosowanie koncentratów czynn ka krzepnięcia **EHL** w odpowiednich dawkach i odstępach między dawkami, aby zapobiec krwotokom śródstawowym oraz samoistnym i przełomowym krwawieniom oraz zachować funkcję stawów. ○ Inne produkty osoczopochodne: • WFH popiera preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. Powodem są obawy związane z ich jakością i bezpieczeństwem pacjentów. Jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że są one nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia (poziom 5). • Krioprecypitat i świeżo mrożone osocze nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów (takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami), co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Przy wielokrotnych infuzjach ryzyko jest istotne. • Świeżo mrożone osocze – ze względu na obawy związane z jego jakością oraz bezpieczeństwem stosowania nie zaleca się podawania osocza, jeżeli dostępne są inne możliwości leczenia (poziom 4). • Krioprecypitat – ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa pacjentów, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane i może być uzasadnione ty ko w sytuacjach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne (poziom 4). ○ Inne opcje farmakologiczne: • Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wielu przypadkach duże zastosowanie mogą mieć inne leki, takie jak: desmopresyna, kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy. *<u>Poziom dowodów naukowych:</u>* *Poziomy dowodów naukowych (według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011):* • *Poziom 1 rekomendacja wydana w oparciu o systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku;* • *Poziom 2 rekomendacja wydana w oparciu o badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem;* • *Poziom 3 rekomendacja wydana w oparciu o nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne;* • *Poziom 4 rekomendacja wydana w oparciu o serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi.* *<u>Siła rekomendacji:</u> nie podano.* *<u>Konflikt interesów:</u> nie podano.* *WFH nie popiera żadnego konkretnego produktu leczniczego ani producenta; wszelkie odniesienia do nazwy produktu nie stanowią poparcia ze strony WFH.* *<u>Źródło finansowania:</u>* *Jedynym źródłem finansowania tych wytycznych była WFH.*
BSH 2020 **(Wielka Brytania)**	<u>Wytyczne dotyczące stosowania profilaktycznej wymiany czynnika u dzieci i dorosłych chorych na hemofilię B</u> Podstawowym celem leczenia hemofilii jest zapobieganie krwawieniom; zwykle osiąga się to poprzez profilaktykę. W Wielkiej Brytanii profilaktykę rozpoczyna się w coraz młodszym wieku, a niektórzy dorośli, którzy nie stosowali profilaktyki jako dziecko, rozpoczynają profilaktykę w późniejszym życiu, aby zachować funkcje układu mięśniowo-szkieletowego. Profilaktyka pierwotna: rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, najpóźniej przed drugim krwawieniem do stawu lub w wieku 3 lat, przy braku udokumentowanej choroby stawów. Profilaktyka wtórna: rozpoczyna się po dwóch lub więcej krwawieniach do stawów, ale przed wystąpieniem potwierdzonej choroby stawów. Jest prawdopodobne, że te krwawienia spowodowały subkliniczną, ale ustaloną, nieodwracalną chorobę stawów. Profilaktyka ma na celu ograniczenie konsekwencji tego uszkodzenia poprzez zapobieganie dalszemu krwawieniu, maksymalizację funkcji w perspektywie długoterminowej. Profilaktyka trzeciorzędowa: rozpoczyna się po wystąpieniu klinicznie/radiologicznie widocznej choroby stawów i ma na celu spowolnienie postępu choroby stawów, zmniejszenie bólu i utrzymanie jakości życia. Nie może jednak odwrócić ustalonej choroby stawów. ○ Rekomendacje dotyczące celu profilaktyki w postępowaniu z osobą chorą na hemofilię: • Wszystkie dzieci z ciężką hemofilią powinny otrzymać profilaktykę pierwotną (klasa 1A). • Profilaktykę pierwotną należy rozważyć u wszystkich dzieci z wyjściowym stężeniem czynnika krzepnięcia 1-3 j.m./dl. (klasa 2C). • Profilaktykę należy zaproponować każdemu choremu, u którego wystąpiło jedno lub więcej samoistnych krwawień do stawów (klasa 2C) lub u którego stwierdzono uszkodzenie stawów w wyniku wylewów krwi do stawów, czemu towarzyszy ciągłe krwawienie (klasa 1B). ○ Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia pierwotnej profilaktyki u dzieci z ciężką hemofilią:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U osoby z ciężką hemofilią z wyjściowym poziomem czynnika krzepnięcia 1–3 j.m./dl profilaktykę pierwotną należy rozpocząć przed lub bezpośrednio po pierwszym krwawieniu do stawu. Zwykle będzie to miało miejsce w czasie chodzenia, w wieku około 12 miesięcy, a na pewno przed ukończeniem 24 miesięcy (klasa 2C). • Po wstępnym leczeniu samoistnego krwotoku śródczaszkowego należy rozpocząć profilaktykę i kontynuować ją długoterminowo (klasa 1C). o Rekomendacje dotyczące wyboru produktu leczniczego: • Wybór produktu zastępującego czynnik krzepnięcia musi być podejmowany wspólnie z osobą chorą na hemofilię i/lub jej rodzicem/opiekunem prawnym (klasa 1C). • Zamiana produktów zastępujących czynnik może być dokonana u pacjentów z ponad 150 dniami ekspozycji i bez wcześniejszego inh bitora (klasa 1C). • Rekombinowane produkty **FIX EHL** należy stosować zgodnie z opublikowanymi wytycznymi UKHCDO i stosować tylko wtedy, gdy zapewniają one wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu ze standardowymi produktami o okresie półtrwania (klasa 1C). o Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia profilaktyki u dzieci: • Profilaktykę rozpoczętą ze zmniejszoną częstotliwością należy jak najszybciej rozszerzyć do profilaktyki pełnej natychmiast w przypadku jakiegokolwiek przełomowego wylewu krwi do stawu (klasa 1C). • Droga podania powinna być uzgodniona z rodzicem/opiekunem w zależności od łatwości dostępu żylnego, współpracy dziecka, możliwości technicznych i warunków socjalnych (klasa 2C). o Rekomendacje dotyczące wyboru najbardziej odpowiedniego schematu profilaktyki – farmakokinetyka: • Schemat profilaktyki nie powinien opierać się na docelowym maksymalnym i minimalnym stężeniu, ale powinien być dostosowany do zapobiegania krwawieniom u danej osoby w ramach jej zwykłego dziennego harmonogramu aktywności. W wielu przypadkach do osiągnięcia tego celu może być wymagane minimum >1 j.m./dl lub nawet >3 j.m./dl (klasa 2C). • Schemat profilaktyki powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z pacjentem i oparty na danych farmakokinetycznych, aktywności pacjenta i preferencjach pacjenta (klasa 2C). • W przypadku małych dzieci dawki należy zaokrąglić w górę do najbliższego rozmiaru fio ki, który zapobiega krwawieniu (klasa 2C). o Rekomendacje dotyczące czasu kontynuacji profilaktyki: • Profilaktyka przez całe życie powinna być standardem opieki i należy do niej zachęcać (klasa 1C). • Jeżeli osoba dorosła przerwie profilaktykę, to należy ją wznowić w przypadku wystąpienia samoistnego wylewu krwi do stawu lub jakiegokolwiek krwawienia, które utrudnia naukę, pracę lub jakość życia (klasa 2C). *Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:* *Siła rekomendacji:* *1 – silna rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości,* *2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.* *Jakość dowodów naukowych:* *C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,* *B – umiarkowana, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,* *A – wysoka, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.* *Konflikt interesów:* *Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.* *Źródło finansowania:* *BSH pokrył wydatki poniesione podczas pisania niniejszych wytycznych.*
UKHCDO 2016 (Wielka Brytania)	Zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania w rutynowej praktyce klinicznej Przepisywanie koncentratów czynn ków krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania pacjentom wcześniej nieleczonym i leczonym minimalnie: • Sugerujemy, aby pacjentom wcześniej nieleczonym (PUP) zaproponować udział w badaniu, jeśli jest to możliwe, lub, do czasu uzyskania dalszych danych, rozpoczęcie leczenia produktem licencjonowanym dla PUP. • U pacjentów leczonych minimalnie w ciężkim stanie można rozważyć przejście na **EHL-CFC** po 50 EDs. U pacjentów z umiarkowanym/łagodnym nasileniem można rozważyć zmianę leczenia po mniejszej liczbie EDs. • Pacjenci leczeni minimalnie powinni być badani na obecność inhibitora przed i po około 10 EDs po zmianie produktu. Zmiana na koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania: • Należy przeprowadzić wstępną konsultację, aby realistycznie rozważyć potencjalne schematy z **EHL-CFC**. • Należy podać próbną dawkę **EHL-CFC** i uzyskać dane farmakokinetyczne w celu określenia zindywidualizowanego przyrostu odzysku i okresu półtrwania, tak aby można było zoptymalizować schemat leczenia. • Sugerujemy, aby pacjenci, u których w przeszłości był obecny inhibitor i odnotowano tolerancję na inhibitor w ciągu ostatniego roku, nie zmieniali CFC.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Po przejściu na **EHL-CFC** osoby powinny być obserwowane co 4 tygodnie, przez 3 miesiące, aby ocenić częstotliwość krwawień. Należy zmierzyć poziomy minimalne. Badanie przesiewowe na obecność inhibitorów należy wykonać po około 10 EDs i 3 miesiące po zmianie lub jeśli istnieją wskazania kliniczne. • Wszystkich pacjentów należy ocenić pod kątem skuteczności schematu w oparciu o roczny wskaźnik krwawień, przestrzeganie zaleceń, wygodę, punktację stawów i roczny koszt leczenia po 1 roku stosowania **EHL-CFC**. Postępowanie w przypadku epizodów krwawienia za pomocą koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania: • Leczenie epizodów krwawień u pacjentów przyjmujących **EHL-CFC** powinno opierać się na ciężkości krwawienia, stopniowej regeneracji, okresie półtrwania i wieku. • Pierwsza infuzja powinna podnieść FIX do poziomu odpowiedniego dla rodzaju krwawienia, biorąc pod uwagę czas i dawkę poprzedniej infuzji. • Jeśli krwawienia nie ustąpią po dwóch infuzjach, pacjenci powinni omówić dalsze leczenie z ośrodkiem leczenia hemofilii. W celu optymalizacji postępowania może być wymagana ocena kliniczna, pomiar poziomów FIX i testowanie inhibitorów. Zarządzanie profilaktyką z **EHL-CFC**: • Schematy profilaktyczne z **EHL-CFC** powinny być dostosowane w oparciu o indywidualną farmakokinetykę i zindywidualizowane okoliczności. Dokładne rejestry infuzji i krwawień są ważne dla optymalizacji leczenia. • U niektórych pacjentów preferowaną opcją może być kontynuacja stosowania produktów o standardowym okresie półtrwania. • Typowe początkowe schematy podawania **EHL-CFC** u dorosłych będą podawane raz w tygodniu w przypadku hemofilii B. • W podgrupie dorosłych pacjentów modyf kacja profilaktyki po zmianie leczenia może być możliwa w oparciu o schemat krwawień, tak że częstotliwość leczenia można dodatkowo zmniejszyć do co 10-14 dni w przypadku hemofilii B. Są to schematy mniej opłacalne, ponieważ do utrzymania docelowego poziomu minimalnego wymagana jest wysoka dawka całkowita. • Docelowy ABR u dzieci wynosi zero. Ze względu na krótsze okresy półtrwania w tej grupie wiekowej jest mało prawdopodobne, aby schematy leczenia rzadsze niż raz w tygodniu w przypadku hemofilii B zapewniły odpowiednią profilaktykę. Ponadto mogą być konieczne częstsze wlewy, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 6 lat. • Po zmianie na **EHL-CFC** schematy profilaktyczne muszą być ściśle monitorowane (początkowo co najmniej raz w miesiącu), a jeśli ABR wzrośnie, schemat należy zweryf kować i w razie potrzeby dostosować lub przełączyć pacjenta z powrotem na produkt o standardowym okresie półtrwania. *<u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.* *<u>Konflikt interesów:</u>* *Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.* *<u>Źródło finansowania:</u> nie podano.*
Konsensus Hart 2022 (międzynarodowe)	<u>Zalecenia dotyczące postępowania w PwHB w rutynowej praktyce klinicznej</u> ○ Wybór produktu, zmiana leczenia i wskazania kliniczne: • Profilaktykę FIX należy rozważyć u wszystkich osób z ciężką hemofilią B (w tym sklasyfikowanych jako nieciężkie na podstawie ich podstawowych poziomów FIX, ale z fenotypem ciężkiego krwawienia); w tych PwHB profilaktykę należy rozpocząć jak najwcześniej (tj. przed wystąpieniem krwawienia do stawu), a następnie nie należy przerywać leczenia. • Zarówno SHL-FIX, jak i **EHL-rFIX** są skutecznymi opcjami leczenia w profilaktyce PwHB. • Produkty SHL-FIX lub **EHL-FIX** mogą być stosowane w celu zapewnienia odpowiedniego zabezpieczenia hemostatycznego w przypadku krwawień, zabiegów chirurgicznych i inwazyjnych; przy stosowaniu **EHL** należy wziąć pod uwagę wymagania laboratoryjne dotyczące monitorowania specyficzne dla produktu. • Wybierając produkt lub rozważając przejście na produkty alternatywne, należy wziąć pod uwagę dostęp żylny, przestrzeganie zaleceń, fenotyp krwawienia, styl życia, preferencje pacjenta i farmakokinetykę w kontekście lokalnego statusu rejestracji i zatwierdzenia. • Dawkę i częstość profilaktycznego leczenia FIX należy dostosować do fenotypu klinicznego (np. częstości krwawień) i stylu życia, a nie wyłącznie na podstawie minimalnych stężeń w osoczu. ○ Zarządzanie inhibitorami i przygotowanie do nowych środków: • U osób z ciężką postacią hemofilii B przyczynowy defekt genetyczny F9 należy ustalić jak najszybciej po postawieniu diagnozy, aby zidentyf kować osoby ze zwiększonym ryzykiem rozwoju inhibitora i/lub ciężkiej reakcji alergicznej. • Badania przesiewowe obecności inhibitorów należy rutynowo wykonywać u wszystkich osób z ciężką postacią hemofilii B i zintensyfikować badania w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych na FIX i/lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na terapię zastępczą FIX. ○ Przygotowanie do terapii genowej: • Na podstawie aktualnych danych terapie genową należy rozważyć jako przyszłą opcję leczenia dorosłych z ciężką postacią hemofilii B. *<u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u>* *Nie podano; zwołano międzynarodową grupę autorów w celu opracowania ram praktyki klinicznej. Grupa składała się z 15 hematologów z Europy, Australii, Japonii, Ameryki Łacińskiej i Ameryki Północnej, zajmujących się hematologią dorosłych i dzieci, medycyną laboratoryjną i naukami biomedycznymi. Do opracowania kompleksowego zestawu zaleceń klinicznych wykorzystano zmodyfikowany format Delphi*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	wraz z podejściem hybrydowym łączącym systematyczny przegląd literatury dotyczącej hemofilii B z omówieniem doświadczenia klinicznego. *<u>Konflikt interesów:</u>* *Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.* *<u>Źródło finansowania:</u>* *Autorzy ujawnili otrzymanie następującego wsparcia finansowego artykuły medyczne zostały dostarczone przez Aisling Koning i Debbie McIntosh z Synergy Medical Communications, Londyn, Wielka Brytania i były wspierane przez firmę Pfizer. Pomoc redakcyjną i wsparcie przy przesłaniu tego manuskryptu zapewnił Kyle Lambe z Synergy Medical Communications, Londyn, Wielka Brytania, i był wspierany przez firmę Pfizer. Autorzy zezwolili na to wsparcie i zatwierdzili włączenie wszystkich sprzecznych interesów i ujawnień dotyczących finansowania.*

Skróty: ABR – roczny wskaźnik krwawień (ang. annualized bleeding rates); aPCC – koncentrat aktywowanego zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrate); BSH - British Society for Haematology; CFC – koncentraty czynników krzepnięcia (ang. coagulation factor concentrates); DDAVP – desmopresyna (ang. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin); EDs - dni ekspozycji (ang. exposure days); EHL – wydłużony okres półtrwania (ang. extended half-life); FVIII – czynnik VIII (ang. Factor VIII); FIX – czynnik IX (ang. Factor IX); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus); HJHS - Haemophilia Joint Health Score; HRQoL – jakość życia oparta na zdrowiu (ang. health-related quality of life); MASAC - Medical and Scientific Advisory Council; NAT – test kwasu nukleinowego (ang. nucleic acid test); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; pdFIX – koncentraty osoczopochodnych czynników IX (ang. plasma derived factor IX); PTOiHD - Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej; PUP – pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. previously untreated patients); PwHB – pacjenci z hemofilia B (ang. people with haemophilia B); rCF - rekombinowane czynniki krzepnięcia (ang. recombinant clottnig factor); rFIX – koncentraty rekombinowanych czynników IX (ang. recombinant factor IX); rFVIIa –-rekombinowany aktywowany czynnik VII (ang. recombinant activated factor VII); SHL - standardowy okres półtrwania (ang. standard half-life); TXA - kwas traneksamowy (ang. tranexamic acid); UKHCDO – United Kingdom Haemophilia Centres Doctors' Organisation; WFH –-Światowa Federacja Hemofilii (ang. The World Federation of Hemophilia); WZW B – wirus zapalenia wątroby typu B; WZW C – wirus zapalenia wątroby typu C.

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołooperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. W polskich wytycznych PTHiT 2016 wyszczególniono, że podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.

Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii B według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna), wśród których obecnie w hemofilii B stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika IX. Rzadziej stosowane w hemofilii B są koncentraty czynnika IX zawierające również czynniki krzepnięcia (np. czynnik II, VII i X), znane także jako koncentraty czynników zespołu protrombiny (PCCs), które mogą ulec aktywacji w procesie produkcji i zwiększyć ryzyko zakrzepicy i zatorowości.

Wytyczne WFH 2020 zalecają preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. W wytycznych nie wymieniono wprost, które z koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych są preferowane w leczeniu chorych na hemofilię B, jednocześnie w polskich wytycznych PTHiT 216 podkreślono, że ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych – zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.

W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że opcje profilaktyki w hemofilii B bez inhibitorów obejmują stosowanie wszystkich koncentratów czynnika IX (pochodzących z osocza i rekombinowanych), z tym, że produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania (SHL), jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania (EHL).

W wytycznych podkreśla się, że istnieją różne strategie profilaktyki czynnikowej a za najbardziej właściwą formę uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta.

Koncentraty rekombinowane FIX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (FIX EHL) są produktami wymienianymi do zastosowania w profilaktyce krwawień w wytycznych PTOiHD 2022, gdzie wskazuje się na udowodnioną w badaniach klinicznych podobną skuteczność i bezpieczeństwo EHL oraz zmniejszoną częstość dawkowania czynnika FIX z 2 razy w tygodniu do jednego podania na 7-10 dni. w porównaniu z SHL. Jednocześnie w wytycznych podkreślono, że EMA nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich preparatów EHL obecnie zarejestrowanych dla dorosłych.

Przechodząc do światowych wytycznych WFH 2020, u pacjentów z ciężkim fenotypem hemofilii B zaleca się profilaktyczne stosowanie FIX EHL jak i SHL. Dodatkowo wskazano, że jeśli pacjent przechodzi z koncentratów SHL na EHL, zwykle wymaga to zmniejszenia częstości dawkowania, ale produkty EHL można również stosować w celu utrzymania wyższych poziomów minimalnych w celu optymalizacji profilaktyki.

W odnalezionych brytyjski wytycznych podkreślono, że produkty FIX EHL należy stosować tylko wtedy, gdy zapewniają one wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu SHL (BSH 2020). W innych brytyjskich wytycznych (UKHCDO 2016), w których skupiono się na zastosowaniu EHL w rutynowej praktyce klinicznej, podkreślono, że w przypadku hemofilii B typowe początkowe schematy EHL u dorosłych będą podawane raz w tygodniu a w przypadku modyfikacji profilaktyki z SHL na EHL częstotliwość podania można dodatkowo zmniejszyć do co 10-14 dni. Dodatkowo w wytycznych wskazano, że po zmianie z SHL na EHL schematy profilaktyczne muszą być ściśle monitorowane, a jeśli wskaźnik ABR wzrośnie, schemat należy zweryfikować i w razie potrzeby dostosować lub przełączyć pacjenta z powrotem na produkt SHL. Jednocześnie w wytycznych wskazano, że u niektórych pacjentów preferowaną opcją może być kontynuacja stosowania produktów SHL.

W międzynarodowych konsensusie z 2022 r. w profilaktyce hemofilii B zalecane są zarówno FIX SHL jak i FIX EHL, jednak przy stosowaniu EHL należy wziąć pod uwagę wymagania laboratoryjne dotyczące monitorowania specyficzne dla danego produktu. Wybierając produkt lub rozważając przejście na produkty alternatywne, należy wziąć pod uwagę dostęp żylny, przestrzeganie zaleceń, fenotyp krwawienia, styl życia, preferencje pacjenta i farmakokinetykę w kontekście lokalnego statusu rejestracji i zatwierdzenia.

W przypadku polskich wytycznych PTHiT 2016 koncentraty FIX EHL zostały wymienione wśród leków hemostatycznych stosowanych u chorych na hemofilię, jednak nie sformułowano konkretnych wytycznych dla tej grupy preparatów, gdyż w chwili ukończenia niniejszych wytycznych, koncentraty EHL nie były stosowane w Polsce.

Żadne wytyczne nie wskazują przy tym konkretnych i preferowanych produktów FIX EHL, które powinny być stosowane u pacjentów z hemofilią B. W żadnych wytycznych nie odniesiono się także do szczegółowych kryteriów niepowodzenia leczenia SHL i schematu przejścia na EHL.

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji raportu otrzymano opinię od 1 eksperta klinicznego i stowarzyszenia pacjenckiego, ostatecznie w niniejszym raporcie uwzględniono opinię Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię która spełniała kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinia stowarzyszenia pacjenckiego

Odpowiedzi Prezesa Zarządu Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię Bogdana Gajewskiego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Odpowiedzi stowarzyszeń pacjentów

Pytanie	Bogdan Gajewski Prezes Zarządu Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	„Z punktu widzenia bolesności i częstości występowania, najbardziej dotkliwe objawy to krwawienia do stawów, które powodują silny ból, unieruchomienie, osłabienie kończyny i trwałe uszkodzenie stawu. Leczenie profilaktyczne istotnie zmniejsza częstość występowania takich krwawień i ogranicza utratę funkcji stawów, ale u części osób zdarzają się poważne krwawienia mimo profilaktyki. Ponadto prawidłowe stosowanie leczenia profilaktycznego wymaga częstych i regularnych wkłuć dożylnych, które dla części pacjentów są dużym wyzwaniem.”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Krótki okres półtrwania czynn ków krzepnięcia, konieczność częstych wkłuć dożylnych, krwawienia pojawiające się u części osób mimo stosowania profilaktyki.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Podobnie jak w przypadku FVIII, czynniki IX o wydłużonym okresie półtrwania (EHL) ułatwiają stosowanie profilaktyki i/lub zwiększają jej skuteczność, jeśli dawkowanie dobiera się w taki sposób, aby zwiększyć minimalny poziom czynnika IX osiągany przed następnym podaniem leku. W porównaniu z koncentratami czynnika VIII EHL wydłużenie okresu półtrwania czynnika IX EHL jest znaczące i pozwala zmniejszyć częstość podań do jednego na 1-2 tygodnie.”

Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	„Podobnie jak w przypadku hemofilii A, pacjenci z hemofilią B chciel by zmniejszyć liczbę krwawień do zera, tak aby w ogóle nie wpływały one na ich jakość życia. Pewnym ograniczeniem są także trudności w stosowaniu profilaktyki, szczególnie te dotyczące dostępu żylnego.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Istnieją wątpliwości co do wiarygodności standardowych testów krzepnięcia wykonywanych u osób przyjmujących PEG-ylowany czynnik IX lub białko fuzyjne czynn k IX-albumina. U części pacjentów przyjmujących czynnik IX EHL dochodzi do krwawień mimo wysokich poziomów aktywności czynnika IX W OSOCZU, KTÓRE POWINNY TAKIM KRWAWIENIOM ZAPOBIEGAĆ. Wydaje się, że kompleks czynnika IX-PEG i czynn ka IX-ALBUMINA nie zasilają podśródbłonkowych zasobów czynnika IX, które maja znaczenie w prawidłowym przebiegu procesu krzepnięcia krwi, dlatego poziom aktywności czynn ka IX w osoczu u pacjentów przyjmujących te leki jest w pewnym sensie zawyżony. Efekt ten nie występuje w przypadku białka fuzyjnego czynnik IX-Fc, które dociera do podśródbłonkowej puli czynnika IX tak samo skutecznie jak niezmodyfikowany czynn k IX. Badania nad tym zagadnieniem trwają, ale należy mieć te różnice na uwadze w wyborze leków dla chorych z hemofilią B. Reakcje immunologiczne: Chociaż czynniki krzepnięcia IX EHL są modyf kowane, aby wydłużyć czas ich działania, istnieje wciąż ryzyko wystąpienia reakcji immunologicznych, w tym rozwinięcia przeciwciał neutralizujących, które mogą zmniejszyć skuteczność leczenia. Monitorowanie immunogenności i skuteczności terapii jest ważne dla pacjentów stosujących czynn ki IX EHL. Indywidualne różnice w odpowiedzi: Czynniki krzepnięcia IX EHL mogą wykazywać różnice w odpowiedzi u różnych pacjentów. Czynniki takie jak genetyka, stan zdrowia i inne czynniki farmakokinetyczne mogą wpływać na skuteczność i czas działania czynn ka IX EHL u poszczególnych pacjentów. Dlatego konieczne jest indywidualne monitorowanie i dostosowywanie terapii. Potencjalne trudności w dostępie do diagnostyki laboratoryjnej w celu monitorowania skuteczności terapii, która obejmuje testy kalibrowane dla czynników EHL, trudniej będzie dokładnie ocenić skuteczność terapii i prowadzić optymalne dawkowanie. Koszty: Czynniki krzepnięcia IX EHL mogą być kosztowne w porównaniu do standardowych czynników IX, a to może wpływać na dostępność i opłacalność dla systemu ochrony zdrowia tych produktów.”
Inne uwagi.	„Brak.”

3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Program lekowy .15 „Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. w leczeniu hemofilii B u dzieci w ramach programu lekowego B.15 („Zapobieganie Krwawieniom u Dzieci z Hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)") w ramach pierwotnej oraz wtórnej profilaktyki krwawień refundowane są: czynnik IX osoczopochodny; czynnik IX rekombinowany; czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu (szczegółowe informacje nt. substancji oraz warunków refundacji przedstawiono w załączniku).

Według z raportu refundacyjnego za okres styczeń-marzec 2023 roku, refundowane w ramach programu lekowego produkty lecznicze to BeneFIX (nonacog alfa) – rekombinowany koncentrat czynnika IX (III generacji) o standardowym czasie działania oraz Immunine 600 IU i Immunine 1200 IU (ludzki IX czynnik krzepnięcia) – osoczopochodny koncentrat czynnika IX.

W Obwieszczeniu MZ wskazano szczegółowe schematy dawkowania czynników w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego. Dodatkowo wskazano, że dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.

Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023

W ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023" w obrębie modułu 1 zapewnione są koncentraty czynnika IX[16] niezależnie od wieku pacjenta. Wymienione przeznaczenie leków (dot. hemofilii B) to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne.
W obrębie modułu 2 programu zapewnione są:

- koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B".
- koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym pacjentom, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczopochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLWMiPB.
- w przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX (nie dotyczy pkt 1 i 2) warunkiem dostępu do leczenia rekombinowanymi czynnikami jest weryfikacja przez lekarza z ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i wydanie opinii Radzie Programu oraz ostateczna kwalifikacja przez Radę Programu.

Wymienione przeznaczenie leków (dot. hemofilii B) to: leczenie krwawień w warunkach domowych; profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem; profilaktyka dziecka chorego na hemofilię A lub B niepowikłaną inhibitorem, przez okres poprzedzający włączenie do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B" i pod warunkiem rozpoczętej procedury kwalifikacji do tego programu; leczenie ambulatoryjne i leczenie szpitalne.

Zgodnie z przekazanymi danymi w 2022 roku ogółem wydano pacjentom z ciężką hemofilią B bez inhibitora 33,8 mln j.m. koncentratu czynnika IX osoczopochodnego oraz 0,4 mln j.m. koncentratu czynnika IX rekombinowanego.

[16] przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia IX osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (jednoczasowo i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego), w zależności od wyn ków postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

3.6. **Technologie alternatywne**

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wskazanych w analizach HTA załączanych do zlecenia MZ i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie na podstawie analizy HTA załączonych do zlecenia MZ	Ocena wyboru wg analityków Agencji
HTA Idelvion		
• **eftrenonakog alfa (Alprolix)**	„Większość z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej zaleca jako terapię pierwszego wyboru, stosowaną w zapobieganiu krwawieniom u osób z hemofilią B, nieleczonych dotychczas czynnikami osoczopochodnymi, preparaty zawierające koncentraty rekombinowanego czynn ka krzepnięcia IX, charakteryzujące się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa (Windyga 2016, MASAC 2020, NHG 2020, WFH 2020, AHCDO 2016). Ponadto w części wytyczny to właśnie preparaty czynn ków krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania (EHL) są wskazywane jako opcja z wyboru u wszystkich pacjentów (UKHCDO 2020) lub u chorych z krwawieniami pojawiającymi się podczas profilaktyki standardowym FIX (NHG 2020). Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)" finansowaniem ze środków publicznych objęte są zarówno osoczopochodne (Immunine, Octanine), jak i rekombinowane koncentraty czynn ków krzepnięcia krwi (o standardowym czasie działania – BeneFIX, Rixubis i o przedłużonym czasie działania – Idelvion, Alprolix; (…). Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej osoby chore na ciężką postać hemofilii B mają bardzo utrudniony dostęp do leczenia preparatami rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego. Część chorych, zarówno z populacji dzieci objętych programem lekowym, jak również osób dorosły wymaga wdrożenie leczenia rFIX o przedłużonym działaniu (z ang. Extended Half-Life) z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFIX, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki (z ang. trough level). Finansowanie tych leków może odbywać się w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023" (…), gdzie w module 4 uwzględnione są czynn ki krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz inne nowo rejestrowane produkty lecznicze do leczenia hemofilii. Spośród zarejestrowanych rFIX o przedłużonym czasie działania jedynie Idelvion i Alprolix podlegają refundacji w ramach obecnego programu lekowego, mają ustalone ceny urzędowe i podlegały ocenie AOTMiT. Podsumowując, rozważając technologie alternatywne możliwe do zastosowania w ramach modułu IV Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne wśród preparatów czynn ka krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu, po uwzględnieniu powyższych argumentów, jako komparator dla ocenianej interwencji uznano eftrenonakog alfa (Alprolix)."	Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z ciężką hemofilią B należy prowadzić terapię profilaktyczną, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom. W opinii analityków Agencji za komparator należy uznać obecnie finansowane w ze środków publicznych czynniki IX osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane o standardowym czasie działania. W ramach programu lekowego B.15 w rzeczywistości refundowane do tej pory także były ty ko czynniki IX osoczopochodne, jak i rekombinowane. Czynniki IX o przedłużonym działaniu nie były do tej pory finansowane ze środków publicznych (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji").

4. Analiza kliniczna

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 06.06.2023 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji oraz typów badań, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Osoby dorosłe z ciężką hemofilią B bez inhibitorów czynnika IX, w szczególności które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.1. „Ocena analityków Agencji").	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	• Alprolix (eftrenonakog alfa); • Idelvion (albutrepenonakog alfa); • Refixia (pegylowany nonakog beta), W ramach profilaktyki krwawień.	Stosowane niezgodnie z odpowiednimi ChPL. Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Obecnie finansowane w ramach Narodowego Programu czynniki IX (osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane o standardowym czasie działania).	-
Punkty końcowe	• Dot. częstości krwawień (m.in. krwawienia ogółem, krwawienia wymagające leczenia czynnikami krzepnięcia; krwawienia spontaniczne, krwawienia w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów) • hospitalizacje; • pow kłania krwawień; • śmiertelność; • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • nieobecność w pracy; • profil bezpieczeństwa, w tym powstawanie neutralizujących przeciwciał.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki.
Typ badań	• Przeglądy systematyczne; • Badania RCT.	-
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim. W przypadku nieodnalezienia badań spełniających powyższe kryteria, włączano badania dotyczące szerszej populacji.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

4.1.1. **Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono następujące badania wtórne:

- Przegląd systematyczny **Davis 2019**, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy, analiza i porównanie skuteczności leczenia hemofilii B standardowych produktów zawierających rekombinowany czynnik IX w odniesieniu do produktów o przedłużonym działaniu opartym o nowe białko fuzyjne albuminy (rIX-FP).

Dodatkowo do analizy włączono jedno badania, w którym wykonano porównanie pośrednie wybranych czynnika IX o przedłużonym działaniu z komparatorami (dane dla interwencji pochodzące z głównych badań rejestracyjnych, dane dla komparatora uzyskane na podstawie przeglądu systematycznego):

- **Iorio 2017** – praca, w której porównano skuteczność (w ramach profilaktyki) i tygodniowe zużycia czynnika, IX rekombinowanego z białkiem fuzyjnym Fc i konwencjonalnych produktów rekombinowanych czynnika IX:

W ramach przeglądu nie odnaleziono badać RCT, spełniających kryteria włączenia do analizy.

W ramach analizy klinicznej Podmiot Odpowiedzialny za produkt leczniczy Idelvion przedstawił w ramach badań pierwotnych, wyniki badań o niższej jakości, które dotyczyły:

- Serię badań prowadzonych w ramach programu PROLONG-9FP, opisanych łącznie w 11 publikacjach (główne badanie - prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia):
  - 1 badanie przedstawiające ocenę preparatu Idelvion (albutrepenonakog alfa, rFIX-FP) w populacji dzieci (< 12 roku życia);
  - 3 badania oceniające Idelvion w mieszanej populacji dorosłych oraz dzieci (pacjenci ≥ 12 r. ż.);
  - 1 badanie typu „extension study", uwzględniające pacjentów z pozostałych badań;
  - 1 analizę, uwzględniającą pacjentów z pozostałych prób, w którym oceniano okołooperacyjne podanie leku;
  - 1 analizę opublikowaną w formie listu do redakcji, uwzględniającą pacjentów z badań oceniających populację dzieci oraz populację mieszaną dzieci/dorosłych, przedstawiające wyniki oceny aktywności FIX w trakcie leczenia rFIX-FP;
- 4 badania o charakterze prób prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej lub charakterze retrospektywnych analiz;
- 1 badanie oceniające pacjentów przechodzących z wcześniejszej terapii długodziałającymi czynnikami krzepnięcia krwi na Idelvion lub Alprolix;
- 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);
- 14 badań opisanych w 17 publikacjach, przedstawiających ocenę preparatu rFIX (eftrenonakog alfa, Alprolix), uwzględnione celem porównania preparatów Idelvion oraz Alprolix.

Szczegóły przedstawiono w analizie klinicznej Podmiotu Odpowiedzialnego.

4.1.1.1. **Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy**

Poniżej przedstawiono charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do przeglądu Agencji.

Tabela 18. Skrótowa charakterystyka badań wtórnych

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia do przeglądu	Punkty końcowe
Davis 2019 **Konflikt interesów:** autorzy zgłosili konflikty (CSL Behring, Genentech; Bayer, Novartis, NovoNordisk, Roche, Shire,	**Cel:** systematyczny przegląd literatury i analiza statystyczna, pośrednie porównanie skuteczności produktów zawierających rFIX w profilaktyce u dorosłych pacjentów z hemofilią B z produktami rIX-FP. **Przeszukane bazy danych:** MEDLINE, EMBASE	• artykuły opubl kowane w języku angielskim, z zakresem dat od 1966 (PubMed) lub 1968 (EMBASE) do chwili obecnej [17.10.2018] • badania kliniczne III fazy dotyczące profilaktycznego leczenia rFIX u wcześniej leczonych dorosłych i młodzieży (≥12 lat) chorych na hemofilię B	• roczny wskaźnik krwawień ABR, • roczny wskaźnik krwawień spontanicznych AsBR, • roczny wskaźnik krwawień do stawów AjBR.

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia do przeglądu	Punkty końcowe
Sobi, OrPha Swiss, Pfizer, Grifols, Kedrion, Octapharma)	**Badania włączone do przeglądu:** badania fazy III **Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2**: 4/16	• umiarkowana do ciężkiej hemofilia B, rozumiana jako endogenny poziom FIX ≤2%	

4.1.2. **Ocena jakości badań włączonych do analizy**

W przypadku oceny jakości badań wtórnych użyto skali AMSTAR 2, na podstawie której włączone do analizy klinicznej opracowanie charakteryzowało się bardzo niską jakością. Do zidentyfikowanych nieprawidłowości należy zaliczyć przede wszystkim brak podjęcia próby oceny zgromadzonego materiału, autorzy nie wskazali żadnego narzędzia do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w zidentyfikowanych publikacjach. Ponadto w pracy nie odniesiono się do uzasadnienia jaki projekt badań jest szczególnego zainteresowania. Ostatecznie do przeglądu włączano zarówno próby open-label jak i badanie randomizowane zaślepione, mimo to autorzy nie wskazali explicite jaki projekt badania będzie przedmiotem analiz. Do niezgodności zaliczono również fakt, że w tekście nie znaleziono odniesienia do techniki analitycznej w postaci dwóch niezależnie pracujących analityków dokonujących selekcji prac a następnie dokonujący ekstrakcji danych. Autorzy przeglądu nie przedstawili również listy badań wykluczonych wraz z powodami dla których zdecydowano o braku włączenia. Autorzy nie przedstawili źródeł finansowania włączonych badań. Nie odniesiono się również do heterogeniczności lub homogeniczności przedstawionego materiału.

4.1.3. **Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym**

Ograniczenia analizy klinicznej:

- Głównym ograniczeniem dostępnych danych jest brak badań bezpośrednio porównujących czynniki IX o przedłużonym działaniu z czynnikami IX o standardowym czasie działania. Na podstawie zebranych danych można też wskazać, iż brak jest również badan bezpośrednio porównujących czynniki IX o przedłużonym działaniu z innym czynnikami IX o przedłużonym działaniu. Nie uwzględniono w analizie danych dot. rzeczywistej praktyki.
- Ograniczenia przeglądu Davis 2019: Niewielka liczba zidentyfikowanych odpowiednich badań, przy czym dla większości produktów rFIX znaleziono tylko jedno badanie, ogranicza to ilość danych dostępnych do porównania. Ograniczona liczba odpowiednich badań dostępnych do porównania ogranicza również możliwości dopasowania danych do odmienności w zakresie projektu badania lub charakterystyce pacjentów, przez co potencjalne czynniki zakłócające mogą wpływać na wyniki. Dane zostały dodatkowo ograniczone, do analizy statystycznej włączono siedem badań, nie wszystkie jednak dostarczyły danych właściwych do analizy dla każdego wyniku. Autorzy zwrócili również uwagę, że odpowiednie dane nie zawsze były raportowane. Brak dostępu do danych na poziomie pacjenta uniemożliwił potwierdzenie dokładności przeprowadzonych szacunków. Chociaż w niektórych badaniach oszacowano średnie i odchylenia standardowe, na statystyki te mogą mieć wpływ rozkłady danych. Różnice w wynikach obserwowane między badaniami mogą zatem wynikać z różnic w charakterystyce pacjentów i standardu leczenia, a nie bezpośrednio ze stosowania analizowanych produktów. Innym ograniczeniem przeglądu literatury jest stronniczość publikacji, chociaż wybrane systematyczne metody wyszukiwania zostały zaprojektowane tak, aby zminimalizować wpływ takiej stronniczości.
- W rekomendacji refundacyjnej HAS (szczegóły przedstawiono rodz. 7. „Przegląd rekomendacji refundacyjnych") zwrócono uwagę na potencjalne długoterminowych zagrożenie związane z akumulacją cząsteczek PEG w tkankach (dotyczy produktu leczniczego Refixia - pegylowany nonakog beta).
- Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami IX o przedłużonym działaniu nie jest ustalony. W ramach analizy podjęto próbę określenia skuteczności i bezpieczeństwa czynników IX o przedłużonym działaniu u osób dorosłych z ciężką hemofilią B bez inhibitorów czynnika IX, które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami.

4.2. **Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

4.2.1. **Wyniki przeglądu systematycznego**

4.2.1.1. **Wyniki analizy skuteczności – badania wtórne**

Davis 2019

Wyszukiwanie pozwoliło zidentyfikować łącznie 1 421 artykułów, z których 36 przeszło przez początkowy przegląd na podstawie tytułu i abstraktu. Po analizie pełnego tekstu 9 artykułów spełniło kryteria włączenia. Badania te obejmowały produkty EHL rFIX:

- jedno badanie na rIX-FP (albutrepenonakog alfa, rekombinowane białko fuzyjne wiążące IX czynnik krzepnięcia krwi z albuminą, produkt leczniczy Idelvion);
- jedno badanie z rFIXFc (eftrenonakog alfa, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX, białko fuzyjne Fc, produkt leczniczy Alprolix);
- dwa badania z N9-GP [pegylowany nonakog beta, rekombinowany ludzki czynnik IX kowalencyjnie koniugowany z glikolem polietylenowym (PEG), produkt leczniczy Refixia].

Uwzględniono również produkty rFIX o standardowym działaniu:

- dwa badania rFIX (nonakog alfa, rekombinowany czynnik krzepnięcia IX, produkt leczniczy BeneFIX);
- dwa badania BAX 326 (nonakog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX, produkt Rixubis);
- jedno badanie IB1001 (trenonakog alfa, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX, produkt Ixinity).

Po dalszej ocenie wykluczono jeden z artykułów opisujących BAX 326, ponieważ publikacja obejmowała wyniki wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie w fazie przed-leczenia poprzedzoną udziałem w badaniu pilotażowym. Ponieważ główne wyniki badania klinicznego u dorosłych zostały opisane w publikacji autorstwa Windyga, publikacja Solano Trujilo została wyłączona z dalszego przeglądu i analizy, aby zapobiec uwzględnieniu duplikatów pacjentów.

Charakterystyka populacji

Wiek uczestników wahał się od 12 do 71 lat, a całkowity czas trwania badania wahał się od 50 dni ekspozycji do 18 miesięcy. We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci z endogennym poziomem FIX wynoszącym ≤2% (hemofilia B o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego). Dodatkowo w trzech publikacjach podano odsetek pacjentów z ciężką hemofilią B (poziom endogennego FIX ≤1%): 87,5% dla rIX-FP, 82,4% dla rFIXFc i 53,4% dla BAX 326. Wykazano, że jedynie jeden projekt badawczy obejmował pacjentów, którzy otrzymali ocenianą terapię na żądanie przed badaniem, podczas gdy pięć projektów badań obejmowało pacjentów, którzy otrzymali interwencję na zasadzie profilaktyki lub terapii na żądanie w części głównej; w odniesieniu do jednego projektu nie zidentyfikowano informacji pozwalających na precyzyjne określenie schematu leczenia w okresie przed główną częścią badania. Stosowane schematy były niejednorodne i ściśle wiązały się ze stosowaną substancją czynną (czynnikiem) wahały się od podań >3 razy w tygodniu do schematu stosowania raz na 14-dni; najczęstszym był 7-dniowy schemat profilaktyki, opisany w pięciu badaniach.

Wyniki przeglądu

Zaraportowane mediany we włączonych badaniach mieściły się w zakresie:

- 0–3,0 dla ABR,
- 0–1,0 dla AsBR,
- 0–1,1 dla AjBR.

Porównując 7-dniowe schematy dla produktów o przedłużonym działaniu i inne schematy dla produktów o standardowym działaniu, mediana częstości krwawień była niższa w przypadku rIX-FP niż dla innych produktów (0 dla ABR, AsBR i AjBR z rIX-FP). Zaobserwowano jedynie porównywalnie zbliżone wyniki w przypadku BAX 326 (0 dla AsBR i AjBR), rFIX (0 dla AjBR) i N9-GP (tylko w przypadku dawkowania 40 IU/kg, 0 dla AsBR).

Średnie wartości wahały się w zakresach:

- 0,82–4,26 dla ABR,
- 0,13–2,6 dla AsBR ,
- 0,34–2,85 dla AjBR.

Porównując 7-dniowe schematy dla produktów EHL i schematy dla produktów o standardowym działaniu, rIX-FP osiągnął niższe wartości ABR, AsBR i AjBR niż inne produkty.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Zestawienie danych dla ocenianych punktów końcowych, przegląd Davis 2019

czynnik	badanie	ABR		AsBR		AjBR	
		mediana (IQR)	średnia (SD)	mediana (IQR)	średnia (SD)	mediana (IQR)	średnia (SD)
produkty rFIX o standardowym działaniu							
rFIX	**Lambert**	NR	3.11 (3.76)	NR	0.72	NR	NR
	Kavakli	2.0 (0–13.8)	3.6 (4.6)	1.0 (0–13.8)	2.6 (4.1)	0.0 (0–9.8)	2.1 (3.2)
BAX 326	**Windyga**	1.99 (0–23.4)	4.26 (5.80)	0.0 (0–15.6)	1.72 (3.26)	0.0 (0–21.5)	2.85 (4.25)
IB1001	**Collins**	1.52 (0–3.46)	3.55 (7.15)	NR	NR	NR	NR
produkty rFIX o przedłużonym działaniu							
rIX-FP (7 dni)	**Santagostino**	0 (0–1.87)	1.24 (1.780)	0 (0–0)	0.52 (1.116)	0 (0–1.53)	0.89 (1.436)
rFIXFc (7 dni)	**Powell**	3.0 (1.0–4.4)	3.07 (2.87)	1.0 (0–2.2)	NR	1.1 (0–4.0)	NR
N9-GP (40 IU)	**Collins**	1.04 (0–4.00)	NR	0.0 (0–0.98)	NR	NR	NR

IQR – rozstęp ćwiartkowy między 25. a 75. Percentylem, **SD** – odchylenie standardowe, **NR** – nie raportowano

W publikacji przedstawiono również wyniki przeprowadzonej analizy danych na zasadzie porównania dostępnych danych każdego badania z badaniem fazy III dla rIX-FP. Jak zauważono, dane dla analizowanych punktów końcowych, określonych jako AsBR i AjBR dla rFIXFc9 oraz dane dla punktów ABR i AsBR dla N9-GP zostały wyłączone z porównania statystycznego, ponieważ nie zidentyfikowano właściwego zestawu informacji dla przedstawienia danych w formacie średnia/SD dla tych wyników. Dla każdego wyniku i dla każdego badania, w którym podano dane z określonym schematem dawkowania, podano średnią i odchylenie standardowe.

Wyniki sugerowały istotną statystycznie różnicę w **ABR** między rIX-FP a większością innych badań (z użyciem rFIXFc, rFIX, IB1001 i BAX 326). Z wyjątkiem granicznej istotności obserwowanej między rIX-FP i rFIX w badaniu Lambert (p=0,05), wszystkie inne badania rFIX wykazały istotną różnicę w porównaniu z rIX-FP (p=0,02 lub mniej). ABR był **co najmniej o 1,8 epizodu niższy** w badaniu rIX-FP w porównaniu do wszystkich innych badań.

Stwierdzono, że **AsBR** było istotnie niższe dla rIX-FP w porównaniu z rFIX (p=0,04), przy czym pacjenci doświadczali **średnio o 2,1 mniej epizodów samoistnego krwawienia rocznie** z rIX-FP niż z rFIX. rIX-FP również wydawał się mieć niższy AsBR niż BAX 326 (średnio o 1,2 epizodu); jednak wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej.

AjBR był istotnie niższy przy rIX-FP w porównaniu z BAX 326 (p=0,001), **średnio o 2,0 epizody rocznie**.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Iorio 2017

W publikacji przedstawiono porównanie skuteczności rekombinowanego czynnika IX o przedłużonym okresie półtrwania (rFIXFc, Alprolix) z konwencjonalnymi produktami rFIX, bazując na rocznych wskaźnikach krwawień (ABRs) i tygodniowym zużyciu czynników, odnotowywanych w badaniach dotyczących profilaktyki hemofilii B.

Metodyka: W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano 1 badanie kliniczne dotyczące rekombinowanego czynnika IX o przedłużonym okresie półtrwania (rFIXFc) oraz 5 badań dla konwencjonalnych produktów rFIX, stosowanych profilaktycznie u wcześniej leczonej młodzieży i osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B. Dla wskaźników ABRs po stosowaniu rFIX przeprowadzono metaanalizę wyników. Porównanie tygodniowego zużycia czynnika opierało się na średniej zgłoszonej w badaniu lub oszacowanej na podstawie średniej dawki na podanie.

Wyniki: Średni wskaźnik ABR dla konwencjonalnego rFIX był wyższy niż dla rFIXFc, ale różnica była nieistotna statystycznie (różnica = 0,71; p = 0,210). Tygodniowe zużycie czynników było istotnie statystycznie niższe w przypadku rFIXFc niż konwencjonalnych rFIX (różnica w średnich wyniosła 42,8-74,5 j.m./kg/tydzień [93-161%], p<0,001).

Wniosek: Porównanie wyników sugeruje, że cotygodniowe wstrzyknięcia rFIXFc dają podobne wyniki w zakresie częstości krwawień i znacznie mniejsze tygodniowe zużycie czynnika w porównaniu do częściej wstrzykiwanych konwencjonalnymi produktów rFIX.

4.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – ChPL Alprolix

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

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

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

W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

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

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

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

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

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

Dzieci i młodzież

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

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. W przypadku leczenia za pomocą wielu fiolek należy wziąć pod uwagę całkowitą zawartość sodu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – ChPL Alprolix

Rzadko obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu). W niektórych przypadkach reakcje te przekształciły się w ciężkie reakcje anafilaktyczne i wystąpiły w bliskim związku czasowym z wytworzeniem inhibitorów czynnika IX. Zgłaszano zespół nerczycowy po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B z inhibitorami czynnika IX oraz reakcją alergiczną w wywiadzie.

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko czynnikowi IX. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Istnieje potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX, przy czym większe ryzyko stwarzają preparaty o niskiej czystości. Stosowanie produktów czynnika IX o niskiej czystości wiązało się z przypadkami zawału mięśnia sercowego, zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żylnej i zatorowości płucnej. Stosowanie produktów czynnika IX o wysokiej czystości rzadko wiązało się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – ChPL Idelvion

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podanego produktu.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego IDELVION możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt zawiera śladowe ilości białka chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować standardowe postępowanie medyczne w terapii wstrząsu.

Inhibitory

Po wielokrotnym podawaniu produktów ludzkiego czynnika krzepnięcie IX, należy u pacjentów monitorować powstawanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które powinny być oznaczane w jednostkach Bethesda (BU, ang. Bethesda Units), za pomocą odpowiednich testów biologicznych. W czasie stosowania produktu leczniczego IDELVION w terapii zastępczej w leczeniu hemofilii B odnotowano wytwarzanie się inhibitorów czynnika IX.

W literaturze zgłaszano przypadki wskazujące na korelację pomiędzy pojawieniem się inhibitora czynnika IX, a wystąpieniem reakcji alergicznych. Z tego względu pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne należy kontrolować na obecność inhibitora. Należy wziąć pod uwagę, iż u pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitorów czynnika IX może wystąpić zwiększone ryzyko reakcji anafilaktycznej po kolejnym podaniu czynnika IX.

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

Zatorowość

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Powikłania związane z zastosowaniem cewnika

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Indukcja tolerancji immunologicznej

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

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera do 8,6 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,4% maksymalnego zalecanego przez WHO dziennego spożycia, które wynosi 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Dzieci i młodzież

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – ChPL Idelvion

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

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. Jeden przypadek wysokiego miana inhibitora zaobserwowano w badaniu klinicznym gdzie oceniano 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 niskooczyszczonych. Stosowanie niskooczyszczonych produktów zawierających czynnik IX wiązało się z przypadkami zawału serca, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żylnej i zatoru płucnego. Stosowanie wysokooczyszczonego czynnika IX rzadko wiąże się z działaniami niepożądanymi tego rodzaju.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – ChPL Refixia

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości na produkt Refixia. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Wytworzenie inhibitora

Po wielokrotnym leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wytwarzania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które powinny być oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B) przy użyciu odpowiednich testów biologicznych.

Istnieją doniesienia literaturowe wskazujące na korelację pomiędzy pojawieniem się inhibitora czynnika IX a reakcjami alergicznymi. Dlatego pacjenci, u których występują reakcje alergiczne, powinni zostać poddani obserwacji pod kątem obecności inhibitora. U pacjentów, u których obecne są inhibitory czynnika IX, może występować zwiększone ryzyko anafilaksji przy kolejnym podaniu czynnika IX.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych na produkty zawierające czynnik IX początkowe podania czynnika IX powinny być wykonywane pod nadzorem medycznym, z możliwością zapewnienia właściwego leczenia na wypadek wystąpienia reakcji alergicznych.

W przypadku wysokiej resztkowej aktywności czynnika IX, istnieje ryzyko wpływu na wynik podczas wykonywania zmodyfikowanego testu Bethesda w modyfikacji Nijmegen, w celu określenia aktywności inhibitora. Dlatego konieczny jest etap wstępnego nagrzewania lub zalecane jest wymywanie, aby zapewnić wykrycie inhibitorów o niskim mianie.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Z powodu możliwego ryzyka powikłań zakrzepowych podczas podawania tego produktu pacjentom z chorobami wątroby, po zabiegach chirurgicznych, noworodkom lub pacjentom obciążonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych lub z zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) należy prowadzić nadzór kliniczny oraz wykonać odpowiednie badania w celu wykrycia wczesnych objawów zakrzepowych i koagulopatii ze zużycia. W każdej takiej sytuacji korzyści wynikające ze stosowania leku Refixia należy rozważyć z uwzględnieniem ryzyka tych powikłań.

Zdarzenie sercowo-naczyniowe

U pacjentów, u których występują czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, leczenie za pomocą czynnika IX może zwiększać to ryzyko.

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

Jeżeli wymagany jest centralny cewnik żylny (ang. central venous access device, CVAD), należy wziąć pod uwagę ryzyko powikłań związanych z CVAD, takich jak zakażenia miejscowe, bakteriemia i zakrzepica w miejscu założenia cewnika.

Dzieci i młodzież

Produkt Refixia nie jest wskazany do stosowania u dzieci (w wieku poniżej 12 lat). Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i młodzieży (12–18 lat).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Refixia zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu". W przypadku stosowania kilku fiolek, należy wziąć pod uwagę całkowitą zawartość sodu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – ChPL Refixia

W rzadkich przypadkach po podaniu produktów zawierających rekombinowany czynnik IX obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu podania, dreszcze, uderzenia gorąca, pokrzywkę uogólnioną, bóle głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój, częstoskurcz serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech). W niektórych przypadkach mogą one prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu). W niektórych przypadkach reakcje te uległy nasileniu do ciężkiej anafilaksji i wystąpiły w niewielkim odstępie czasu od wytworzenia inhibitorów czynnika IX. Zgłaszano występowanie zespołu nerczycowego w następstwie próby wywołania (indukcji) tolerancji immunologicznej u pacjentów chorych na hemofilię B, u których obecne są inhibitory czynnika IX i u których w przeszłości występowały reakcje alergiczne.

Bardzo rzadko obserwowano pojawianie się przeciwciał skierowanych przeciwko białku chomika, powodujących reakcje nadwrażliwości.

U pacjentów z hemofilią B mogą pojawiać się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi IX, co może przejawiać się w postaci niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na podanie leku. W takich przypadkach zaleca się konsultację w specjalistycznym ośrodku leczenia hemofilii.

Z podawaniem produktów zawierających czynnik IX związane jest potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, przy czym ryzyko jest większe w przypadku produktów o niskiej czystości. Stosowanie produktów zawierających czynnik IX o niskiej czystości związane było z przypadkami wystąpienia zawału mięśnia sercowego, zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepowego zapalenia żył i zatorowości płucnej. Stosowanie produktów zawierających czynnik IX o wysokiej czystości, takich jak Refixia, rzadko wiąże się z występowaniem takich działań niepożądanych.

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W dniu 12.06.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Alprolix, Idelvion, Refixia, eftrenonakog alfa / eftrenonacog alfa, albutrepenonakogu alfa / albutrepenonacog alfa, pegylowany nonakog beta / nonacog beta pegol. Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ww. leków skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

4.3. **Komentarz Agencji**

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołooperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami IX o przedłużonym działaniu nie jest ustalony. W ramach analizy podjęto próbę określenia skuteczności i bezpieczeństwa czynników IX o przedłużonym działaniu u osób dorosłych z ciężką hemofilią B bez inhibitorów czynnika IX, które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami.

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 06.06.2023 r.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono następujące badania wtórne:

- Przegląd systematyczny Davis 2019, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy, analiza i porównanie skuteczności leczenia hemofilii B standardowych produktów zawierających rekombinowany czynnik IX w odniesieniu do produktów o przedłużonym działaniu opartym o nowe białko fuzyjne albuminy (rIX-FP).

Davis 2019

Wiek uczestników wahał się od 12 do 71 lat, a całkowity czas trwania badania wahał się od 50 dni ekspozycji do 18 miesięcy. We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci z endogennym poziomem FIX wynoszącym ≤2% (hemofilia B o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego). Dodatkowo w trzech publikacjach podano odsetek pacjentów z ciężką hemofilią B (poziom endogennego FIX ≤1%): 87,5% dla rIX-FP, 82,4% dla rFIXFc i 53,4% dla BAX 326. Wykazano, że jedynie jeden projekt badawczy obejmował pacjentów, którzy otrzymali ocenianą terapię na żądanie przed badaniem, podczas gdy pięć projektów badań obejmowało pacjentów, którzy otrzymali interwencję na zasadzie profilaktyki lub terapii na żądanie w części głównej; w odniesieniu do jednego projektu nie zidentyfikowano informacji pozwalających na precyzyjne określenie schematu leczenia w okresie przed główną częścią badania. Stosowane schematy były niejednorodne i ściśle wiązały się ze stosowaną substancją czynną (czynnikiem) wahały się od podań >3 razy w tygodniu do schematu stosowania raz na 14-dni; najczęstszym był 7-dniowy schemat profilaktyki, opisany w pięciu badaniach.

Porównując 7-dniowe schematy dla produktów EHL i schematy dla produktów o standardowym działaniu, rIX-FP osiągnął niższe wartości ABR, AsBR i AjBR niż inne produkty.

W publikacji przedstawiono również wyniki przeprowadzonej analizy danych na zasadzie porównania dostępnych danych każdego badania z badaniem fazy III dla rIX-FP. Jak zauważono, dane dla analizowanych punktów końcowych, określonych jako AsBR i AjBR dla rFIXFc9 oraz dane dla punktów ABR i AsBR dla N9-GP zostały wyłączone z porównania statystycznego, ponieważ nie zidentyfikowano właściwego zestawu informacji dla przedstawienia danych w formacie średnia/SD dla tych wyników. Dla każdego wyniku i dla każdego badania, w którym podano dane z określonym schematem dawkowania, podano średnią i odchylenie standardowe.

Wyniki sugerowały istotną statystycznie różnicę w ABR między rIX-FP a większością innych badań (z użyciem rFIXFc, rFIX, IB1001 i BAX 326). Z wyjątkiem granicznej istotności obserwowanej między rIX-FP i rFIX w badaniu Lambert (p=0,05), wszystkie inne badania rFIX wykazały istotną różnicę w porównaniu z rIX-FP (p=0,02 lub mniej). ABR był co najmniej o 1,8 epizodu niższy w badaniu rIX-FP w porównaniu do wszystkich innych badań.

Stwierdzono, że AsBR było istotnie niższe dla rIX-FP w porównaniu z rFIX (p=0,04), przy czym pacjenci doświadczali średnio o 2,1 mniej epizodów samoistnego krwawienia rocznie z rIX-FP niż z rFIX. rIX-FP również wydawał się mieć niższy AsBR niż BAX 326 (średnio o 1,2 epizodu); jednak wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej.

AjBR był istotnie niższy przy rIX-FP w porównaniu z BAX 326 (p=0,001), średnio o 2,0 epizody rocznie.

Zgodnie z ChPL ocenianych produktów rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne, które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie ze wstrząsem). Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią B leczonych czynnikiem IX. Istnieje potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających

czynnik IX, przy czym większe ryzyko stwarzają preparaty o niskiej czystości. Stosowanie produktów czynnika IX o niskiej czystości wiązało się z przypadkami zawału mięśnia sercowego, zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żylnej i zatorowości płucnej. Stosowanie produktów czynnika IX o wysokiej czystości rzadko wiązało się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących czynniki IX o przedłużonym działaniu z czynnikami IX o standardowym czasie działania. Na podstawie zebranych danych można też wskazać, iż brak jest również badań bezpośrednio porównujących czynniki IX o przedłużonym działaniu z innym czynnikami IX o przedłużonym działaniu. Należy mieć na uwadze, że hemofilia B jest chorobą rzadką i możliwość przeprowadzenia dużych badań randomizowanych z próbą kontrolną jest ograniczone (dodatkowo produkt leczniczy Alprolix oraz Idelvion posiadają status leku sierocego).

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności medycznej czynników IX o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu) Narodowego Programu u pacjentów z ciężką hemofilią B.

5. Ocena analizy ekonomicznej

5.1. Przedstawienie analizy ekonomicznej

5.1.1. Analiza ekonomiczna - Idelvion

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa, rekombinowane białko fuzyjne krzepnięcia IX z albuminą, z ang. recombinant factor IX with recombinant human albumin, rFIX-FP) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią typu B. Populację docelową dla tej interwencji stanowią chorzy na ciężką hemofilię B ze wszystkich grup wiekowych, u których zasadne jest stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania (rFIX EHL).

Lek Idelvion (albutrepenonakog alfa) porównano ze stosowaniem leku Alprolix (eftrenonakog alfa). Założono finansowanie leków w ramach modułu 4 Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Perspektywa płatnika publicznego (MZ), tożsama ze wspólną. Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Podmiot Odpowiedzialny za produkt leczniczy Idelvion przedstawił analizę techniką minimalizacji kosztów, uzasadniając przyjętą technikę: „ograniczoną jakością dowodów naukowych i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego albutrepenonakogu alfa z komparatorem (eftrenonakog alfa) w zakresie skuteczności klinicznej dla wszystkich grup wiekowych populacji docelowej (brak badań randomizowanych mających na celu bezpośrednie porównanie albutrepenonakog alfa z komparatorem)".

Zużycie leków określono na podstawie badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej Hermans 2020 i Shapiro 2020. Koszty leków wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ. W wariancie uwzględniającym RSS uwzględniono propozycję Podmiotu Odpowiedzialnego oraz najniższą cenę przetargową dla komparatora. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z danymi przekazanymi przez NCK lek Alprolix nie był nigdy nabywany w ramach tych przetargów. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych. Szczegółowe dane wejściowe do modelu przedstawiono w analizie ekonomiczne Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Idelvion.

Analitycy Agencji nie aktualizowali wyników Podmiotu Odpowiedzialnego po zmianie nominalnych cen komparatora na obwieszczeniu MZ (komparator nie był nigdy nabywany w ramach przetargów).

Wyniki

Tabela 20. Wyniki CMA Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Idelvion

Strategia leczenia	Koszty [PLN/pac./rok]	Różnica kosztów [PLN]
Idelvion (albutrepenonakog alfa)	bez RSS: 538 378 [redacted]	bez RSS: 212 263 [redacted]
Alprolix (eftrenonakog alfa)	bez RSS: 326 115 z RSS: 167 816*	
* w wariancie z RSS uwzględniono najniższą cenę przetargową komparatora		

Roczna terapia dla jednego pacjenta lekiem Idelvion jest droższa od terapii lekiem Alprolix o 212 tys. PLN w wariancie bez uwzględniania RSS. W wariancie uwzględniającym RSS stosowania leku Idelvion jest [redacted]

Analiza wrażliwości prawidłowa, obejmująca siedem scenariuszy alternatywnych. Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej (w żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania).

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	**TAK**	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	**nd**	Ocena dot. finansowania w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego. Populację docelową dla tej interwencji stanowią chorzy na ciężką hemofilię B ze wszystkich grup wiekowych, u których zasadne jest stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania (rFIX EHL). Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	**nd**	Interwencję określono zgodnie z ChPL Idelvion.
Czy technologię porównano z właściwym komparatorem?	**NIE**	Jako komparator wskazano stosowanie leku Alprolix. Należy zwrócić uwagę, że lek Alprolix nie był nigdy nabywany w ramach przetargów. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	**NIE**	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	**TAK**	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	**TAK**	Wykonano przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio interwencję z przyjętymi komparatorami w omawianej populacji pacjentów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	**TAK**	Przyjęto horyzont czasowy właściwy dla przyjętej techn ki analitycznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	**TAK**	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	**NIE**	Brak konieczności dyskontowania kosztów ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	**nd**	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	**nd**	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	**TAK**	Przeprowadzono deterministyczna analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryf kację)

<u>Ograniczenia analizy ekonomicznej wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny:</u>

- „Brak jest badań typu head to head bezpośrednio porównujących albutrepenonakog alfa z komparatorem (eftrenonakog alfa), które stanowiły bezpośrednie komparatory dla wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.”
- „Cena leku Idelvion w wariancie z RSS jest to możliwa najwyższa cena jaka może zostać zaproponowana w przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w ramach programu MZ. W przetargu wygrywa oferent z najkorzystniejszymi warunkami cenowymi wobec czego finalnie cena leku Idelvion będzie konkurencyjna i dostosowana do bieżących warunków.”
- „Cena leku Alprolix w wariancie z RSS została ustalona na poziomie ceny zaproponowanej dla leku Alprolix w najnowszym przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa – w ramach programu MZ (ZZP-81/21) i jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena dla leku Alprolix.”

- „W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane klinicznie nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami."
- „Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. Jednakże w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, programu lekowego oraz charakterystyki produktów leczniczych."
- Dane kliniczne wykorzystywane w analizę w populacji dzieci pochodzą w większości z badań klinicznych, gdzie populacja dzieci chorych na hemofilię B obejmowała pacjentów w wieku od 0 do 12 lat. Podobnie do oszacowań w populacji dorosłych pacjentów chorych na hemofilię B w większości korzystano z badań, w których populację docelową stanowili młodzież i dorośli chorzy na hemofilie B tzn. włączano osoby w wieku od 12 lat. Każdorazowo zostało to zaznaczone w opisie analizy."

Ocena modelu Podmiotu Odpowiedzialnego

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami IX o przedłużonym działaniu nie jest ustalony.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie", oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne".

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, w opinii analityków Agencji, nie spełniono powyższych warunków. Dlatego prawidłową techniką analityczną byłaby analiza konsekwencji kosztów. Należy wskazać, że po stronie kosztów wyniki analizy nie różniłyby się od wyników przedstawionych przez Podmiot Odpowiedzialny.

Komparator zdefiniowano niepoprawnie. W opinii analityków Agencji za komparator należy uznać obecnie finansowane w ze środków publicznych czynniki IX osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane o standardowym czasie działania. W ramach programu lekowego B.15 w rzeczywistości refundowane do tej pory także były tylko czynniki IX osoczopochodne, jak i rekombinowane. Czynniki IX o przedłużonym działaniu nie były do tej pory finansowane ze środków publicznych

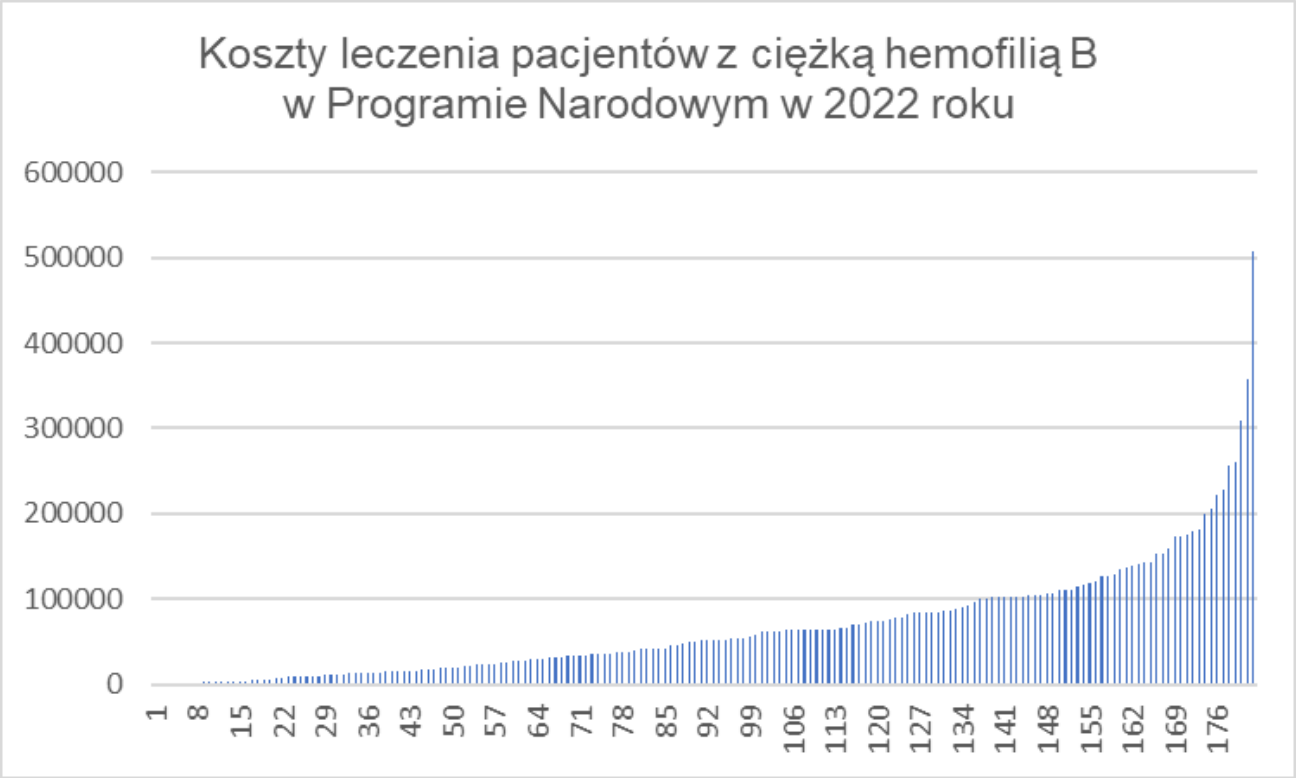
Koszty porównywanych interwencji określono poprawnie. Biorąc pod uwagę brak bezpośrednich dowodów dot. skuteczności otrzymane wyniki cechuje niepewność.

5.1.2. **Obliczenia własne Agencji**

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

Dodatkowa analiza danych NCK

Zgodnie z danymi NCK za 2022 rok średni koszt czynników ponoszony na pacjenta z ciężką hemofilią B to 67,8 tys. PLN/rok (mediana 51,6 tys. PLN/rok). Koszt leczenia 25,3% pacjentów wyniósł ponad 100 tys. PLN/rok; koszt leczenia 9,3% pacjentów wyniósł ponad 150 tys. PLN/rok; koszt leczenia 4,4% pacjentów wyniósł ponad 200 tys. PLN/rok. Maksymalny koszt leczenia pacjenta w 2022 roku wyniósł 507,8 tys. PLN/rok. Rozkład rocznych kosztów leczenia pacjentów w ramach Narodowego Programu w 2022 roku przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 1. Rozkład rocznych kosztów leczenia pacjentów z ciężką hemofilią B bez inhibitora w ramach Narodowego Programu w 2022 roku – na podstawie danych NCK

5.2. **Komentarz Agencji**

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono analizę techniką minimalizacji kosztów (dla porównania Idelvion vs Alprolix) w rocznym horyzoncie czasowym.

Przyjętą technikę uzasadniono: „ograniczoną jakością dowodów naukowych i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego albutrepenonakogu alfa z komparatorem (eftrenonakog alfa) w zakresie skuteczności klinicznej dla wszystkich grup wiekowych populacji docelowej (brak badań randomizowanych mających na celu bezpośrednie porównanie albutrepenonakog alfa z komparatorem)".

Roczna terapia dla jednego pacjenta lekiem Idelvion jest droższa od terapii lekiem Alprolix o 212 tys. PLN w wariancie bez uwzględniania RSS. W wariancie uwzględniającym RSS stosowania leku Idelvion jest [redacted] Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej (w żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania).

Komparator zdefiniowano niepoprawnie. W opinii analityków Agencji za komparator należy uznać obecnie finansowane w ze środków publicznych czynniki IX osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane o standardowym czasie działania.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego Programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności kosztowej czynnika IX o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu i programu lekowego B.15 w populacji pacjentów z ciężką hemofilią B.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

6.1. Przedstawienie analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet Podmiotu odpowiedzialnego było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z ciężką hemofilią typu B ze wszystkich grup wiekowych (dorośli i dzieci) w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH).

Populację docelową będą stanowić chorzy na hemofilię B, którzy otrzymają leczenie rFIX EHL w ramach Modułu 4 NPLH.

Analizę wpływu na budżet wykonano w dwóch scenariuszach:

- istniejącym, stanowiącym przedłużenie stanu aktualnego (brak refundacji leku Idelvion), w którym przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji oraz 100% udział w rynku leku Alprolix;
- nowym, zakładającym objęcie refundacją leku Idelvion, w którym przyjęto, że lek Idelvion przejmie 100% udziałów w rynku,

w horyzoncie dwóch pierwszych lat od podjęcia decyzji refundacyjnej.

W analizie uwzględniono jedynie koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX stosowanych w zapobieganiu krwawieniom: leków Idelvion (albutrepenonakog alfa) oraz Alprolix (eftrenonakog alfa). Koszty te przedstawiono w wariancie bez RSS (na podstawie Obwieszczenia MZ) oraz w wariancie z RSS (najniższa opublikowana cena z przetargu dla leku Alprolix, najniższa możliwa cena w przetargu dla leku Idelvion).

Oprócz analizy podstawowej, Podmiot Odpowiedzialny przeprowadził również analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu (dawkowanie leków, masa ciała chorych, liczebność populacji docelowej oraz struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym, cena leku Idelvion). Łącznie przetestowano 12 scenariuszy, spośród nich wybrano warianty skrajne, minimalny i maksymalny.

Wyniki

W wariancie prawdopodobnym roczną liczebność populacji docelowej dzieci oszacowano na . W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy Podmiotu Odpowiedzialnego

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite koszty różniące, wariant z RSS [mln PLN]						
Prawdopodobny						
Koszt leku Idelvion, wariant z RSS [mln PLN]						
Prawdopodobny						
Całkowite koszty różniące, wariant bez RSS [mln PLN]						
Prawdopodobny	6,79	6,97	10,37	10,66	3,57	3,68
Koszt leku Idelvion, wariant bez RSS [mln PLN]						
Prawdopodobny	0,00	0,00	10,37	10,66	10,37	10,66

zaś w wariancie bez RSS odpowiednio 3,57 mln PLN oraz 3,68 mln PLN.

Tabela 23. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Liczebność populacji przyjęto na podstawie danych dotyczących liczebności populacji leczonej w NPLH, dostępnego piśmiennictwa oraz oszacowań eksperta.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	Przyjęto dwuletni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**Nd**	Ocena dot. finansowania preparatu Idelvion w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023" finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego. W analizie uwzględniono koszty substancji czynnych na podstawie obwieszczenia MZ oraz opubl kowanych przetargów szpitalnych propozycji podmiotu odpowiedzialnego najniższej możliwej ceny w przetargu, jednakże warto nadmienić, że lek Alprolix nie był nigdy nabywany w ramach przetargów.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**NIE**	Założono, że w scenariuszu nowym oceniana interwencja przejmie 100% udziałów w rynku od leku Alprolix. Obecnie większość pacjentów jest leczonych za pomocą osoczopochodnego lub rekombinowanego czynnika IX o standardowym czasie działania.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	Analizy kliniczna i ekonomiczna nie odnoszą się do struktury i zmian w analizowanym rynku leków. We wszystkich analizach przyjęto spójny komparator (eftrenonakog alfa).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**?**	Na podstawie danych NFZ oraz NCK nie można precyzyjnie określić liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii zgodnie z kryteriami włączenia.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**Nd**	Ocena dot. finansowania preparatu Idelvion w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. finansowanego zgodnie z art. 48 ustawy o świadczeniach. Brak jest wniosku refundacyjnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**Nd**	Jw.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	**Nd**	Jw.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Przetestowano 12 scenariuszy różniących się kluczowymi parametrami.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryf kację).

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny:

- „Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z programu lekowego, charakterystyk produktów leczniczych oraz zużycie z badań klinicznych".
- „Dane kliniczne wykorzystywane w analizę w populacji dzieci pochodzą w większości z badań klinicznych, gdzie populacja dzieci chorych na hemofilię B obejmowała pacjentów w wieku od 0 do 12 lat. Podobnie do oszacowań w populacji dorosłych pacjentów chorych na hemofilię B w większości korzystano z badań,

w których populację docelową stanowili młodzież i dorośli chorzy na hemofilie B tzn. włączano osoby w wieku od 12 lat. „

- „Udział w rynku albutrepenonakogu alfa w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono w sposób arbitralny.”

Pozostałe ograniczenia wskazane przez Podmiot Odpowiedzialny przedstawiono w ramach rozdziału dot. oceny analizy ekonomicznej niniejszego raportu.

Ocena modelu

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami IX o przedłużonym działaniu nie jest ustalony i istnieje niepewność co do ostatecznej liczebności populacji docelowej.

Uwzględnione dane wyjściowe do szacowania liczebności populacji są spójne z danymi NCK oraz NFZ. W ramach prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich, które spełniałyby kryteria dot. konfliktów interesów – brak możliwości weryfikacji względem wiedzy eksperckiej.

Biorąc pod uwagę uwzględniony komparator, przedstawione wyniki nie odzwierciedlają kosztu objęcia finansowaniem „przeciętnego” pacjenta z ciężką hemofilią B leczonego w Polsce. Obecnie pacjenci są leczeni za pomocą osoczopochodnych i rekombinowanych czynników IX o standardowym czasie działania.

6.1.1. **Obliczenia własne Agencji**

Nie przeprowadzono.

6.2. **Komentarz Agencji**

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet Podmiotu Odpowiedzialnego, objęcie finansowaniem

zaś w wariancie bez RSS odpowiednio 3,57 mln PLN oraz 3,68 mln PLN.

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami IX o przedłużonym działaniu nie jest ustalony i istnieje niepewność co do ostatecznej liczebności populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę uwzględniony komparator, przedstawione wyniki nie odzwierciedlają kosztu objęcia finansowaniem „przeciętnego” pacjenta z ciężką hemofilią B leczonego w Polsce. Obecnie pacjenci są leczeni za pomocą osoczopochodnych i rekombinowanych czynników IX o standardowym czasie działania.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających czynnik IX krzepnięcia krwi o przedłużonym działaniu w leczeniu pacjentów z hemofilią B, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – http://www.nice.org.uk/;
- Australia – http://www.health.gov.au;
- Europa - https://www.eunethta.eu/;
- Francja – http://www.has-sante.fr/;
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/;
- Kanada – http://www.cadth.ca/;
- Niemcy – https://www.iqwig.de/;
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz;
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/;
- Walia – http://www.awmsg.org/.

Wyszukiwanie przeprowadzono 07.06.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Alprolix, eftrenonacogum alpha, Idelvion, albutrepenonacogum alfa, Refixia, nonacogum beta.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2016 Alprolix, Idelvion, G-BA 2016 Alprolix), oraz trzy rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej francuskiej agencji zwrócono uwagę że Alprolix i Idelvion zapewniają niewielką poprawę świadczonych usług w porównaniu z innymi dostępnymi czynnikami IX (osoczopochodne i rekombinowane czynniki). Niemiecka agencja zaznaczyła, że dodatkowa korzyść dla pacjenta występuje, jednakże brak jest możliwości jej określenia, ponieważ nie znaleziono dowodów na istotną klinicznie poprawę jakości życia poprzez zmniejszenie wymaganej częstości wstrzyknięć, co było głównym argumentem wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktów zawierających czynnik IX o przedłużonym działaniu

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
G-BA 2022[17] Idelvion	**Rekomendacja negatywna** Przeprowadzono nową ocenę korzyści a butrepenonacogu alfa w związku z przekroczeniem limitu obrotu wynoszącego 50 mln EUR. Idelvion (substancja czynna albutrepenonakog alfa) został zatwierdzony jako lek sierocy i jest stosowany w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych z hemofilią B (z wrodzonym niedoborem czynnika IX). G-BA ustalił, że rekombinowane lub pochodzące z ludzkiego osocza preparaty czynnika IX krzepnięcia krwi są odpowiednią terapią porównawczą. W celu oceny dodatkowych korzyści ze stosowania a butrepenonakogu alfa w leczeniu pacjentów we wszystkich grupach wiekowych z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX) firma farmaceutyczna nie przedstawiła żadnego bezpośredniego badania porównawczego z odpowiednią terapią porównawczą. Przedstawione analizy nie pozwalają na wykazanie dodatkowej korzyści ze stosowania a butrepenonakogu alfa w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. W ogólnej ocenie nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania albutrepenonakogu alfa w tej populacji pacjentów w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.
HAS 2018[18] Refixia	**Rekomendacja negatywna** Niewystarczające zainteresowanie kliniczne, aby uzasadnić refundację w hemofilii B z powodu niepewności co do długoterminowych konsekwencji akumulacji PEG w tkankach. Refixia posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią B od 12 roku życia. Jest to czynnik IX o wydłużonym okresie półtrwania poprzez sprzęganie z cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG) o mocy 40 kD. Dwa dostępne już FIX o przedłużonym okresie półtrwania nie mają PEG. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć potencjalnych długoterminowych zagrożeń związanych z akumulacją cząsteczek PEG w tkankach, zwłaszcza w splotach naczyniówkowych.

[17] https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8418/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_TrG_EN.pdf [dostęp: 15.06.2023 r.]
[18] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910612/fr/refixia-summary-ct16400 [dostęp: 15.06.2023 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
G-BA 2018[19] Refixia	**Rekomendacja negatywna** Uzasadnienie: firma nie dostarczyła żadnych istotnych danych do oceny dodatkowych korzyści ze stosowania nonakog beta pegol. Ogólnie rzecz biorąc, G-BA uznał, że przedstawione wyniki nie nadają się do wykazania istotnej dla pacjenta wpływu dodatkowej korzyści ze stosowania nonakog beta pegol w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Dodatkowa korzyść w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą nie została zatem udowodniona.
HAS 2016[20] Alprolix, Idelvion	**Rekomendacja pozytywna** Alprolix i Idelvion są koncentratami rekombinowanego czynn ka IX wskazanymi w leczeniu hemofilii B. Różnią się one od innych dostępnych czynników IX właściwościami farmakokinetycznymi, w szczególności wydłużonym okresem półtrwania, co pozwala na złagodzenie obecnych schematów dawkowania profilaktycznego. W trakcie badań u wcześniej leczonych pacjentów nie obserwowano inhibitorów czynn ka IX ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Biorąc pod uwagę: skuteczność kliniczną produktu ALPROLIX i IDELVION u pacjentów leczonych wcześniej, jego profil farmakokinetyczny w celu złagodzenia obecnych schematów profilaktycznych (opinia eksperta), Komisja uważa, że ALPROLIX i IDELVION zapewniają niewielką poprawę świadczonych usług medycznych (ASMR IV) w porównaniu z innymi dostępnymi czynnikami IX (osocze i rekombinowane czynniki).
G-BA 2016[21] Alprolix	**Rekomendacja pozytywna** Wnioski: na podstawie wyników dotyczących śmiertelności, zachorowalności, jakości życia i działań niepożądanych przedstawionych badań nie można wyprowadzić stwierdzeń na temat zakresu dodatkowych korzyści ze stosowania eftrenonakogu alfa. Dłuższy okres półtrwania eftrenonakogu alfa w porównaniu z innymi uznanymi preparatami czynnika IX i wynikający z tego dłuższy odstęp między kolejnymi dawkami nie są odpowiednie dla zakresu dodatkowych korzyści, ponieważ te punkty końcowe same w sobie nie są uważane za istotne dla pacjenta. Jeśli te czynn ki są istotne dla pacjentów, powinno to znaleźć odzwierciedlenie w kategoriach wyniku, takich jak bezpieczeństwo i jakość życia, jak również we wskaźniku krwawień, które są wykorzystywane do oceny korzyści. Ze względu na ciężkość choroby dożylne wstrzyknięcia co 2-3 dni mogą pogarszać jakość życia niektórych grup pacjentów, zwłaszcza dzieci. Jednak w przedstawionych badaniach nie znaleziono dowodów na istotną klinicznie poprawę jakości życia poprzez zmniejszenie wymaganej częstości wstrzyknięć. Ze względu na ograniczenia metodologiczne badań i ogólnie ograniczoną bazę dowodową, G-BA klasyfikuje zakres dodatkowej korzyści ze stosowania eftrenonakogu alfa, biorąc pod uwagę ciężkości choroby i celu terapeutycznego w leczeniu choroby jako niekwantyfikowalny, ponieważ podstawa danych naukowych na to nie pozwala. Ilościowa ocena dodatkowej korzyści w jednej z kategorii „niewielki", „znaczący" lub „znaczący" nie jest zatem możliwa na podstawie przedstawionych danych.

HAS – Haute Autorité de Santé; **G-BA** – Gemeinsamer Bundesausschuss

[19] https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4940/2018-04-19_AM-RL-XII_Nonacog-beta-pegol_D-322_TrG.pdf [dostęp: 15.06.2023 r.]
[20] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2773857/fr/alprolix-idelvion-summary-ct15286-ct15251 [dostęp: 15.06.2023 r.]
[21] https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf [dostęp: 15.06.2023 r.]

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 01.12.2022, znak DLT.405.71.2022.NK (data wpłynięcia do AOTMiT 02.12.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach, w przedmiocie oceny zasadności wprowadzenia czynnika IX o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityk zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023" (Narodowy Program), zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii, określoną w załączniku nr 8 do Narodowego Programu.

W Zleceniu wskazano, aby Agencja wydała łączną opinię dla wszystkich koncentratów czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu, ponieważ lek będzie kupowany w przetargach, do których dopuszczone będą wszystkie ww. koncentraty.

Zgodnie z zapisami modułu 4 przedmiotowego programu polityki zdrowotnej dotyczy on zapewnienia czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Przeznaczenie leków w ramach tego modułu dotyczy pacjentów zgłoszonych do NCK i w ramach wskazań do podania produktu leczniczego zaakceptowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.

Kryterium kwalifikacji do modułu 4 jest spełnianie łącznie dwóch z trzech niżej podanych kryteriów:

4. Wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu Programu, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu.
5. Opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.
6. Dodatkowe kryteria kwalifikacji wskazane we wniosku o włączenie populacji pacjentów do wybranej terapii i zaakceptowane przez Ministra Zdrowa.

W załączniku nr 8 programu wskazano szczegółową procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu:

6. W celu dokonania oceny zasadności wprowadzenia nowej terapii, Narodowe Centrum Krwi, na wniosek Przewodniczącego Rady Programu, występuje do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Za analizy uznaje się analizy zgodne z wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
7. Po zaopiniowaniu wniosku o włączenie populacji do nowej terapii (załącznik nr 12 do Programu) oraz otrzymaniu analiz, Przewodniczący Rady przygotowuje pismo do ministra właściwego do spraw zdrowia z prośbą o zlecenie AOTMiT dokonania weryfikacji analiz i wydania opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia nowej terapii w oparciu o wykazaną efektywność medyczną i kosztową nowych terapii w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu.
8. W przypadku, gdy nowa terapia dotyczy jednostkowych pacjentów przewidywanych do leczenia lekami sierocymi, a przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego odmówił przygotowania analiz, o których mowa w ust. 2, Przewodniczący Rady Programu może wystąpić do ministra właściwego do spraw zdrowia z prośbą o zlecenie AOTMiT wydania opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia nowej terapii w oparciu o: udowodnioną efektywność medyczną w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwość do realizacji w ramach budżetu Programu.
9. Uznanie zasadności wprowadzenia nowej terapii następuje po otrzymaniu pozytywnej opinii AOTMiT.
10. Każde głosowanie Rady Programu w ramach niniejszej procedury wymaga złożenia deklaracji o braku lub ujawnieniu konfliktu interesów, której wzór określa załącznik nr 10 do Programu. W przypadku ujawnienia konfliktu interesów tj. powiązań w okresie ostatnich trzech lat z wytwórcami lub podmiotami odpowiedzialnymi za nową terapię, albo terapię alternatywną (konkurencyjną) z omawianą terapią członek Rady Programu zostaje wyłączony z głosowania. Wyłączenie z głosowania następuje również w przypadku odmowy złożenia deklaracji.

Na podstawie powyższego można wskazać, że procedowano częściowo zgodnie z procedurą wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano Agencji analizy dotyczące oceny efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Programu. Wraz ze Zleceniem MZ przekazano analizy HTA od Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Idelvion (produkt leczniczy Alprolix oraz Idelvion posiadają status leku sierocego).

Podmioty Odpowiedzialne za pozostałe produkty lecznicze nie przekazały analiz HTA. Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu.

Pismami z dnia 06.06.2023 r. Agencja wystosowała prośbę do Podmiotów Odpowiedzialnych o przedstawienie aktualnej oferty cenowej dla odpowiednich produktów leczniczych. W ramach odpowiedzi na ww. pisma, Agencja otrzymała informacje o aktualnej ofercie cenowej od Podmiotu Odpowiedzialnego za produkt leczniczy Idelvion oraz Alprolix.

Problem zdrowotny

Hemofilia B (choroba Christmasa) to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. IX. Wynikiem mutacji genu cz. IX na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroba ta występują głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Hemofilia B jest 6–7 razy rzadsza od hemofilii A. Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. IX: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <40% normy – łagodna.

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. rż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych; prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej). Inne objawy: krwawienia do mięśni, krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej. Charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Krwawienie do mięśnia biodrowo-lędźwiowego może zostać mylnie rozpoznane jako zapalenie wyrostka robaczkowego. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni zdarzają się rzadko w hemofilii umiarkowanej, a w łagodnej praktycznie nie występują.

Powikłania

1. Artropatia: u większości dorosłych chorych na ciężką hemofilię w Polsce występuje zaawansowana artropatia, będąca przyczyną niepełnosprawności.

2. Zakażenia wirusowe związane ze stosowaniem składników krwi: większość chorych na ciężką hemofilię B leczonych substytucyjnie przed 1989 r. została zakażona HCV, część również HBV. Od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko przeniesienia wirusów HCV, HBV i HIV drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome.

Leczenie farmakologiczne:

1. Koncentraty osoczopochodnego lub rekombinowanego cz. IX: wstrzyknięcia i.v.
   1) długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia B → koncentrat cz. IX 25–50 IU/kg 2 ×/tydz.;
   2) leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);
   3) leczenie krwawień: hemofilia B → koncentrat cz. IX. Leczenie rozpocznij jak najszybciej, a w razie krwawienia zagrażającego życiu (w obrębie głowy i szyi, klatki piersiowej lub przewodu pokarmowego) – przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki.

Podanie i.v. 1 IU liofilizowanego koncentratu cz. IX/kg zwiększa aktywność cz. IX w osoczu o ~1% normy. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie przeprowadź badanie w kierunku inhibitora cz. IX. Koncentraty rekombinowanego cz. IX o przedłużonym czasie działania nie są refundowane w Polsce.

2. Desmopresyna (Minirin): nie wpływa na aktywność cz. IX w osoczu – nie stosuj w hemofilii B.

3. Leki wspomagające: kwas traneksamowy (Exacyl) w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami, głównie z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych, miejscowe środki hemostatyczne.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołooperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych. W polskich wytycznych PTHiT 2016 wyszczególniono, że podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie.

Podstawą profilaktyki i leczenia ciężkiej hemofilii B według wszystkich wytycznych jest regularne, długoterminowe wstrzykiwanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia (terapia substytucyjna), wśród których obecnie w hemofilii B stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika IX.

Rzadziej stosowane w hemofilii B są koncentraty czynnika IX zawierające również czynniki krzepnięcia (np. czynnik II, VII i X), znane także jako koncentraty czynników zespołu protrombiny (PCCs), które mogą ulec aktywacji w procesie produkcji i zwiększyć ryzyko zakrzepicy i zatorowości.

Wytyczne WFH 2020 zalecają preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. W wytycznych nie wymieniono wprost, które z koncentratów czynników krzepnięcia i innych leków hemostatycznych są preferowane w leczeniu chorych na hemofilię B, jednocześnie w polskich wytycznych PTHiT 216 podkreślono, że ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu z koncentratami osoczopochodnymi, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych – zalecenie to dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od wieku, a zwłaszcza tych, którzy nie są zakażeni wirusami HCV, HBV i HIV.

W wytycznych MASAC 2022 wskazano, że opcje profilaktyki w hemofilii B bez inhibitorów obejmują stosowanie wszystkich koncentratów czynnika IX (pochodzących z osocza i rekombinowanych), z tym, że produkty rekombinowane obejmują zarówno produkty o standardowym okresie półtrwania (SHL), jak i produkty o przedłużonym okresie półtrwania (EHL).

W wytycznych podkreśla się, że istnieją różne strategie profilaktyki czynnikowej a za najbardziej właściwą formę uważa się profilaktykę dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, które wynikają z właściwości farmakokinetycznych niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz wieku, dostępu do żył, trybu życia i aktywności fizycznej danego pacjenta.

Koncentraty rekombinowane FIX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (FIX EHL) są produktami wymienianymi do zastosowania w profilaktyce krwawień w wytycznych PTOiHD 2022, gdzie wskazuje się na udowodnioną w badaniach klinicznych podobną skuteczność i bezpieczeństwo EHL oraz zmniejszoną częstość dawkowania czynnika FIX z 2 razy w tygodniu do jednego podania na 7-10 dni w porównaniu z SHL. Jednocześnie w wytycznych podkreślono, że EMA nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich preparatów EHL obecnie zarejestrowanych dla dorosłych.

Przechodząc do światowych wytycznych WFH 2020, u pacjentów z ciężkim fenotypem hemofilii B zaleca się profilaktyczne stosowanie FIX EHL jak i SHL. Dodatkowo wskazano, że jeśli pacjent przechodzi z koncentratów SHL na EHL, zwykle wymaga to zmniejszenia częstości dawkowania, ale produkty EHL można również stosować w celu utrzymania wyższych poziomów minimalnych w celu optymalizacji profilaktyki.

W odnalezionych brytyjski wytycznych podkreślono, że produkty FIX EHL należy stosować tylko wtedy, gdy zapewniają one wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu SHL (BSH 2020). W innych brytyjskich wytycznych (UKHCDO 2016), w których skupiono się na zastosowaniu EHL w rutynowej praktyce klinicznej, podkreślono, że w przypadku hemofilii B typowe początkowe schematy EHL u dorosłych będą podawane raz w tygodniu a w przypadku modyfikacji profilaktyki z SHL na EHL częstotliwość podania można dodatkowo zmniejszyć do co 10-14 dni. Dodatkowo w wytycznych wskazano, że po zmianie z SHL na EHL schematy profilaktyczne muszą być ściśle monitorowane, a jeśli wskaźnik ABR wzrośnie, schemat należy zweryfikować i w razie potrzeby dostosować lub przełączyć pacjenta z powrotem na produkt SHL. Jednocześnie w wytycznych wskazano, że u niektórych pacjentów preferowaną opcją może być kontynuacja stosowania produktów SHL.

W międzynarodowych konsensusie z 2022 r. w profilaktyce hemofilii B zalecane są zarówno FIX SHL jak i FIX EHL, jednak przy stosowaniu EHL należy wziąć pod uwagę wymagania laboratoryjne dotyczące monitorowania specyficzne dla danego produktu. Wybierając produkt lub rozważając przejście na produkty alternatywne, należy wziąć pod uwagę dostęp żylny, przestrzeganie zaleceń, fenotyp krwawienia, styl życia, preferencje pacjenta i farmakokinetykę w kontekście lokalnego statusu rejestracji i zatwierdzenia.

W przypadku polskich wytycznych PTHiT 2016 koncentraty FIX EHL zostały wymienione wśród leków hemostatycznych stosowanych u chorych na hemofilię, jednak nie sformułowano konkretnych wytycznych dla tej grupy preparatów, gdyż w chwili ukończenia niniejszych wytycznych, koncentraty EHL nie były stosowane w Polsce.

Żadne wytyczne nie wskazują przy tym konkretnych i preferowanych produktów FIX EHL, które powinny być stosowane u pacjentów z hemofilią B. W żadnych wytycznych nie odniesiono się także do szczegółowych kryteriów niepowodzenia leczenia SHL i schematu przejścia na EHL.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologie alternatywne Podmiot Odpowiedzialny wybrał: eftrenonakog alfa (Alprolix).

W opinii analityków Agencji za komparator należy uznać obecnie finansowane w ze środków publicznych czynniki IX osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane o standardowym czasie działania. W ramach programu lekowego B.15 w rzeczywistości refundowane do tej pory także były tylko czynniki IX osoczopochodne, jak i rekombinowane. Czynniki IX o przedłużonym działaniu nie były do tej pory finansowane ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię (bez względu na typ hemofilii) powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołooperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami IX o przedłużonym działaniu nie jest ustalony. W ramach analizy podjęto próbę określenia skuteczności i bezpieczeństwa czynników IX o przedłużonym działaniu u osób dorosłych z ciężką hemofilią B bez inhibitorów czynnika IX, które nie są optymalnie leczone profilaktyką obecnie dostępnymi w ramach Narodowego Programu czynnikami.

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 06.06.2023 r.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono następujące badania wtórne:

- Przegląd systematyczny Davis 2019, którego celem była identyfikacja opublikowanych badań klinicznych III fazy, analiza i porównanie skuteczności leczenia hemofilii B standardowych produktów zawierających rekombinowany czynnik IX w odniesieniu do produktów o przedłużonym działaniu opartym o nowe białko fuzyjne albuminy (rIX-FP).

Davis 2019

Wiek uczestników wahał się od 12 do 71 lat, a całkowity czas trwania badania wahał się od 50 dni ekspozycji do 18 miesięcy. We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci z endogennym poziomem FIX wynoszącym ≤2% (hemofilia B o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego). Dodatkowo w trzech publikacjach podano odsetek pacjentów z ciężką hemofilią B (poziom endogennego FIX ≤1%): 87,5% dla rIX-FP, 82,4% dla rFIXFc i 53,4% dla BAX 326. Wykazano, że jedynie jeden projekt badawczy obejmował pacjentów, którzy otrzymali ocenianą terapię na żądanie przed badaniem, podczas gdy pięć projektów badań obejmowało pacjentów, którzy otrzymali interwencję na zasadzie profilaktyki lub terapii na żądanie w części głównej; w odniesieniu do jednego projektu nie zidentyfikowano informacji pozwalających na precyzyjne określenie schematu leczenia w okresie przed główną częścią badania. Stosowane schematy były niejednorodne i ściśle wiązały się ze stosowaną substancją czynną (czynnikiem) wahały się od podań >3 razy w tygodniu do schematu stosowania raz na 14-dni; najczęstszym był 7-dniowy schemat profilaktyki, opisany w pięciu badaniach.

Porównując 7-dniowe schematy dla produktów EHL i schematy dla produktów o standardowym działaniu, rIX-FP osiągnął niższe wartości ABR, AsBR i AjBR niż inne produkty.

W publikacji przedstawiono również wyniki przeprowadzonej analizy danych na zasadzie porównania dostępnych danych każdego badania z badaniem fazy III dla rIX-FP. Jak zauważono, dane dla analizowanych punktów końcowych, określonych jako AsBR i AjBR dla rFIXFc9 oraz dane dla punktów ABR i AsBR dla N9-GP zostały wyłączone z porównania statystycznego, ponieważ nie zidentyfikowano właściwego zestawu informacji dla przedstawienia danych w formacie średnia/SD dla tych wyników. Dla każdego wyniku i dla każdego badania, w którym podano dane z określonym schematem dawkowania, podano średnią i odchylenie standardowe.

Wyniki sugerowały istotną statystycznie różnicę w ABR między rIX-FP a większością innych badań (z użyciem rFIXFc, rFIX, IB1001 i BAX 326). Z wyjątkiem granicznej istotności obserwowanej między rIX-FP i rFIX w badaniu Lambert (p=0,05), wszystkie inne badania rFIX wykazały istotną różnicę w porównaniu z rIX-FP (p=0,02 lub mniej). ABR był co najmniej o 1,8 epizodu niższy w badaniu rIX-FP w porównaniu do wszystkich innych badań.

Stwierdzono, że AsBR było istotnie niższe dla rIX-FP w porównaniu z rFIX (p=0,04), przy czym pacjenci doświadczali średnio o 2,1 mniej epizodów samoistnego krwawienia rocznie z rIX-FP niż z rFIX. rIX-FP również wydawał się mieć niższy AsBR niż BAX 326 (średnio o 1,2 epizodu); jednak wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej.

AjBR był istotnie niższy przy rIX-FP w porównaniu z BAX 326 (p=0,001), średnio o 2,0 epizody rocznie.

Zgodnie z ChPL ocenianych produktów rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne, które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie ze wstrząsem). Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią B leczonych czynnikiem IX. Istnieje potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX, przy czym większe ryzyko stwarzają preparaty o niskiej czystości. Stosowanie produktów czynnika IX

o niskiej czystości wiązało się z przypadkami zawału mięśnia sercowego, zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żylnej i zatorowości płucnej. Stosowanie produktów czynnika IX o wysokiej czystości rzadko wiązało się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących czynniki IX o przedłużonym działaniu z czynnikami IX o standardowym czasie działania. Na podstawie zebranych danych można też wskazać, iż brak jest również badań bezpośrednio porównujących czynniki IX o przedłużonym działaniu z innym czynnikami IX o przedłużonym działaniu. Należy mieć na uwadze, że hemofilia B jest chorobą rzadką i możliwość przeprowadzenia dużych badań randomizowanych z próbą kontrolną jest ograniczone (dodatkowo produkt leczniczy Alprolix oraz Idelvion posiadają status leku sierocego).

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności medycznej czynników IX o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu) Narodowego Programu u pacjentów z ciężką hemofilią B.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono analizę techniką minimalizacji kosztów (dla porównania Idelvion vs Alprolix) w rocznym horyzoncie czasowym.

Przyjętą technikę uzasadniono: „ograniczoną jakością dowodów naukowych i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego albutrepenonakogu alfa z komparatorem (eftrenonakog alfa) w zakresie skuteczności klinicznej dla wszystkich grup wiekowych populacji docelowej (brak badań randomizowanych mających na celu bezpośrednie porównanie albutrepenonakog alfa z komparatorem)".

Roczna terapia dla jednego pacjenta lekiem Idelvion jest droższa od terapii lekiem Alprolix o 212 tys. PLN w wariancie bez uwzględniania RSS. W wariancie uwzględniającym RSS stosowania leku Idelvion jest [redacted] Przedstawione wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej (w żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania).

Komparator zdefiniowano niepoprawnie. W opinii analityków Agencji za komparator należy uznać obecnie finansowane w ze środków publicznych czynniki IX osoczopochodne, jak i czynniki rekombinowane o standardowym czasie działania.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz biorąc pod uwagę zapisy Załącznika nr 8 Narodowego Programu określające procedurę wdrażania nowej terapii do modułu 4 programu, należy wskazać, iż nie wykazano efektywności kosztowej czynnika IX o przedłużonym działaniu w stosunku do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu Narodowego Programu i programu lekowego B.15 w populacji pacjentów z ciężką hemofilią B.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet Podmiotu Odpowiedzialnego, objęcie finansowaniem [redacted] zaś w wariancie bez RSS odpowiednio 3,57 mln PLN oraz 3,68 mln PLN.

Razem ze Zleceniem MZ nie przekazano informacji na temat charakterystyki pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Ostateczne kryteria włączenia i wyłączenia do terapii nie zostały określone, stąd ostateczny kształt populacji, która miałaby zostać objęta leczeniem czynnikami IX o przedłużonym działaniu nie jest ustalony i istnieje niepewność co do ostatecznej liczebności populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę uwzględniony komparator, przedstawione wyniki nie odzwierciedlają kosztu objęcia finansowaniem „przeciętnego" pacjenta z ciężką hemofilią B leczonego w Polsce. Obecnie pacjenci są leczeni za pomocą osoczopochodnych i rekombinowanych czynników IX o standardowym czasie działania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2016 Alprolix, Idelvion, G-BA 2016 Alprolix), oraz trzy rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej francuskiej agencji zwrócono uwagę że Alprolix i Idelvion zapewniają niewielką poprawę świadczonych usług w porównaniu z innymi dostępnymi czynnikami IX (osoczopochodne i rekombinowane czynniki). Niemiecka agencja zaznaczyła, że dodatkowa korzyść dla pacjenta występuje, jednakże brak jest możliwości jej określenia, ponieważ nie znaleziono dowodów na istotną klinicznie poprawę jakości życia poprzez zmniejszenie wymaganej częstości wstrzyknięć, co było głównym argumentem wnioskodawcy.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Davis 2019	Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. J Med Econ. 2019;22(10):1014-1021.
Iorio 2017	Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ, et al. 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
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BSH 2020	Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et all. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B, British Journal of Haematology, 2020,190,684–695. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16704 [dostęp: 13.06.2023 r.]
Konsensus Hart 2022	Hart DP, Matino D, Astermark J, et all. International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B, Ther Adv Hematol 2022, Vol. 13: 1–22. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8980430/ [dostęp: 13.06.2023 r.]
MASAC 2022	Medical and Scientific Advisory Council. MASAC Recommendations concerning prophylaxis for hemophilia A and B with and without inhibitors. MASAC Document #267 https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/267_Prophylaxis.pdf [dostęp: 13.06.2023 r.]
PTHiT 2016	Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., i inn. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). Polskie Towarzystwo Hematologii I Transfuzjologii, Acta Haematologica Polonica, vol. 47, iss. 2, 2016, s. 86-114. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581416300093 [dostęp: 13.06.2023 r.]
PTOiHD 2022	Łaguna P., Młynarski W., Urasiński T., Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią A lub B: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Przegląd Pediatryczny vol. 51, no. 1, s. 41-54. https://ptohd.pl/postepowanie-u-dzieci-i-mlodziezy-z-hemofilia-a-lub-b-rekomendacje-polskiego-towarzystwa-onkologii-i-hematologii-dzieciecej/ [dostęp: 13.06.2023 r.]
UKHCDO 2016	Collins P, Chalmers E, Chowdary P, The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. Haemophilia (2016), 22, 487–498. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13013 [dostęp: 13.06.2023 r.]
WFH 2020	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et all. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1–158. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046 [dostęp: 13.05.2023 r.], polskie tłumaczenie: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1623.pdf [dostęp: 13.06.2023 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Alprolix	Charakterystyka Produktu leczniczego Alprolix. Ostatnia aktualizacja 26.10.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.06.2023 r.]
ChPL Idelvion	Charakterystyka Produktu leczniczego Idelvion. Ostatnia aktualizacja 04.05.2023 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.06.2023 r.]
ChPL Refixia	Charakterystyka Produktu leczniczego Refixia. Ostatnia aktualizacja 16.12.2022 r. https://www.ema.europa.u/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.06.2023 r.]
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 Recombi-nant Factor IX Fusion Protein (rIX-FP): A Retrospective International Analysis. Adv Ther. 2020 Jun;37(6):2988-2998.
Narodowy Program	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019 2023. Aktualizacja 20.05.2023 r. https://www.gov.pl/attachment/64991d9d-41d0-46c1-be27-f789d1aadc14 [dostęp: 13.06.2023 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
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 pa-tients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. Haemophilia. 2020 Nov;26(6):975-983.

10. Załączniki

1. Analiza problemu decyzyjnego. Produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. Wersja 1.0, Kraków 2021.
2. Analiza kliniczna. Produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. Wersja 1.0, Kraków 2021.
3. Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet płatnika. Produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. Wersja 1.0, Kraków 2021.
4. Analiza racjonalizacyjna. Produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. Wersja 1.0, Kraków 2021.

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 06.06.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Alprolix"	17
2	eftrenonacog alfa	59
3	factor IX Fc fusion protein	53
4	#1 OR #2 OR #3	66
5	"Idelvion"	16
6	albutrepenonacog alfa	17
7	#5 OR #6	24
8	"Refixia"	7
9	nonacog beta pegol	37
10	#8 OR #9	39
11	recombinant AND (FIX OR factor IX)	2 823
12	(rIX OR rFIX)	1 092
13	rFIXFc protein	54
14	rIX-FP fusion protein	19
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	3 728
16	EHL	1 191
17	extended plasma	16 204
18	extended product	71 846
19	extended plasma half-life product	227
20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	86 824
21	#15 AND #20	157
22	#4 OR #7 OR #10	117
23	#21 OR #22	234
24	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR (("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR	1 709 340

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	"doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind*"[Title/Abstract] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	
25	("systematic*"[Title/Abstract] AND ("bibliographic*"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive*"[Title/Abstract] AND ("bibliographic*"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journa] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "meta analyz*"[Title/Abstract] OR "meta analyt*"[Title/Abstract] OR "metaanalys*"[Title/Abstract] OR "metaanalyz*"[Title/Abstract] OR "metaanalyt*"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	847 534
26	#23 AND #24	49
27	#23 AND #25	12
28	#26 OR #27	59
29	#4 OR #7 OR #11 OR #14 OR #19	235
30	#28 OR #29	391
31	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR (("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind*"[Title/Abstract] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	1 534 231
32	("systematic*"[Title/Abstract] AND ("bibliographic*"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive*"[Title/Abstract] AND ("bibliographic*"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "meta analyz*"[Title/Abstract] OR "meta analyt*"[Title/Abstract] OR "metaanalys*"[Title/Abstract] OR "metaanalyz*"[Title/Abstract] OR "metaanalyt*"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	761 119
33	#30 AND #31	81
34	#30 AND #32	16
35	#33 OR #34	93

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 06.06.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Alprolix.ab,kw,ti.	87
2	eftrenonacog alfa.ab,kw,ti.	57

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
3	factor IX Fc fusion protein.ab,kw,ti.	208
4	1 or 2 or 3	320
5	Idelvion.ab,kw,ti.	89
6	albutrepenonacog alfa.ab,kw,ti.	57
7	5 or 6	123
8	Refixia.ab,kw,ti.	23
9	nonacog beta pegol.ab,kw,ti.	170
10	8 or 9	175
11	(recombinant and (FIX or factor IX)).ab,kw,ti.	3971
12	(rIX or rFIX).ab,kw,ti.	1249
13	rFIXFc protein.ab,kw,ti.	6
14	rIX-FP fusion protein.ab,kw,ti.	6
15	exp recombinant blood clotting factor 9/	1670
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	5310
17	EHL.ab,kw,ti.	2288
18	extended plasma.ab,kw,ti.	332
19	extended plasma half-life.ab,kw,ti.	152
20	extended product.ab,kw,ti.	91
21	extended products.ab,kw,ti.	136
22	17 or 18 or 19 or 20 or 21	2845
23	16 and 22	214
24	4 or 7 or 10	564
25	23 or 24	704
26	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	3584983
27	(((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	1582174
28	25 and 26	176
29	25 and 27	25
30	28 or 29	193

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 06.06.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	("Alprolix"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
2	(eftrenonacog alfa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
3	(factor IX Fc fusion protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
4	#1 or #2 or #3	18
5	("Idelvion"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
6	(albutrepenonacog alfa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
7	#5 or #6	4
8	("Refixia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
9	(nonacog beta pegol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27
10	#8 or #9	27
11	(recombinant factor IX):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	148
12	((rIX or rFIX)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
13	(rFIXFc protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
14	(rIX-FP fusion protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
15	(recombinant blood clotting factor 9):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	151
16	#11 #12 or #13 or #14 or #15	180
17	(EHL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	55
18	(extended product):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2102
19	(extended plasma product):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	386
20	(extended plasma half-life product):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
21	#17 or #18 or #19 or #20	2142
#22	#16 and #21	13
23	#4 or #7 or #10	46
24	#22 or #23	52

10.2. **Refundowane technologie medyczne**

Tabela 28. Szczegółowe informacje nt. substancji oraz warunków refundacji refundowanych w ramach programu lekowego B.15 [Obwieszczenie MZ]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Albutrepenonacogum alfa	Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu	05909991326166	2021-07-01	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	2133,00	2239,65	679,79	bezpłatny	0
Albutrepenonacogum alfa	Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu	05909991326173	2021-07-01		4266,00	4479,30	1359,58	bezpłatny	0
Albutrepenonacogum alfa	Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu	05909991326180	2021-07-01		8532,00	8958,60	2719,15	bezpłatny	0
Albutrepenonacogum alfa	Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu	05909991326197	2021-07-01		17064,00	17917,20	5438,30	bezpłatny	0
Eftrenonacogum alpha	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	07350031441673	2021-09-01		4201,20	4411,26	2719,15	bezpłatny	0
Eftrenonacogum alpha	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	07350031441680	2021-09-01		8402,40	8822,52	5438,30	bezpłatny	0
Eftrenonacogum alpha	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	07350031441659	2021-09-01		1050,30	1102,82	679,79	bezpłatny	0
Eftrenonacogum alpha	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	07350031441697	2021-09-01		12603,60	13233,78	8157,45	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Eftrenonacogum alpha	Alprolix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 IU	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 5 ml + zestaw do podawania	07350031441666	2021-09-01		2100,60	2205,63	1359,58	bezpłatny	0
Factor IX coagulationis humanus	Immunine 600 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 600 j.m.	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	05909990643110	2022-07-01	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	907,20	952,56	952,56	bezpłatny	0
Factor IX coagulationis humanus	Immunine 1200 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m.	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + zestaw do przenoszenia lub filtrowania + strzykawka + igła + zestaw do infuzji	05909990645220	2022-07-01		1814,40	1905,12	1905,12	bezpłatny	0
Factor IX coagulationis humanus	Octanine F 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol.	05909990799374	2022-07-01		1846,80	1939,14	1587,60	bezpłatny	0
Factor IX coagulationis humanus	Octanine F 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol.	05909990799367	2022-07-01		923,40	969,57	793,80	bezpłatny	0
Nonacog alfa	BeneFIX, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	05909990057207	2022-07-01	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinate	2589,67	2719,15	2719,15	bezpłatny	0
Nonacog alfa	BeneFIX, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	05909990057221	2022-07-01		5179,33	5438,30	5438,30	bezpłatny	0
Nonacog alfa	BeneFIX, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	05909990057184	2022-07-01		647,42	679,79	679,79	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Nonacog alfa	BeneFIX, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zestaw	05909990057191	2022-07-01		1294,83	1359,57	1359,57	bezpłatny	0
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	05909991210120	2021-09-01		2592,00	2721,60	2719,15	bezpłatny	0
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	05909991210137	2021-09-01		5184,00	5443,20	5438,30	bezpłatny	0
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	05909991210090	2021-09-01		648,00	680,40	679,79	bezpłatny	0
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	05909991210144	2021-09-01		7776,00	8164,80	8157,45	bezpłatny	0
Nonacogum gamma (rDNA)	Rixubis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./5 ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 5 ml	05909991210106	2021-09-01		1296,00	1360,80	1359,58	bezpłatny	0

CHB – cena hurtowa brutto; **PO** – poziom odpłatności; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; **WLF** – wysokość limitu finansowania