

© Borgis

# Skuteczność kliniczna, farmakokinetyka oraz profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX u pacjentów z hemofilią B – przegląd systematyczny

**\*Tomasz Tatara**

Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa  
Kierownik Zakładu: dr n. med. Wojciech Boratyński

---

## CLINICAL EFFICACY, PHARMACOKINETICS AND SAFETY PROFILE OF RECOMBINANT COAGULATION FACTOR IX IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA B – A SYSTEMATIC REVIEW

---

### Summary

**Introduction.** Haemophilia B is a congenital bleeding disorder caused by a decrease of the factor IX activity in plasma. The diagnosis is based on the measurement of clotting factor activity in plasma. Haemophilia can cause spontaneous bleeding into joints and muscles, excessive bleeding after injuries, accidents, tooth extractions, surgical procedures. The mainstay of treatment is to increase the activity of the blood coagulation factor to inhibit the active bleeding or its prevention.

**Aim.** Evaluation of clinical efficacy and safety profile rFIX in the prevention of bleeding in patients with haemophilia B. Comparison of pharmacokinetics parameters rFIX vs pdFIX.

**Material and methods.** Evaluation of clinical efficacy based on the results of primary studies and secondary evidence found in the context of a systematic review. The following literature databases were searched systematically: Medline, Embase, Cochrane Library and others.

**Results.** Prophylactic administration of rFIX reduces the number of spontaneous bleeding and haemarthroses. Recombinant FIX has a lower in vivo recovery (per 1 IU/kg of concentrate) compared to the same dose of pdFIX. The outcomes one of the comparison of the pharmacokinetics parameters were as follows: mean ( $\pm$  SD) *in vivo* recovery was 1.3 ( $\pm$  0.4) IU/dl per 1 IU/kg for pdFIX vs 1.0 ( $\pm$  0.3) IU/dl per 1 IU/kg for rFIX ( $P < 0.01$ ) – Lissitchov 2013. Most of the reported mild or moderate adverse reactions rFIX (including rash, allergic reactions, fever and infections) were rare.

**Conclusions.** Based on the results of the analysis it can be concluded that rFIX shows good efficacy in the treatment of bleedings during prophylaxis/on demand treatment in patients with haemophilia B, with favorable safety profile. Due to differences in the pharmacokinetics parameters of rFIX and pdFIX in relation to the level of recovery, each time an analysis of the target rFIX/pdFIX dose is required.

---

Key words: haemophilia B, recombinant coagulation factor IX, prophylaxis, on demand treatment

---

### WSTĘP

Hemofilia B (ICD 10: D67.0; ang. *haemophilia B*), syn. choroba Christmasy – to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika IX (ang. *Factor IX* – FIX) w osoczu (1).

Rozpoznanie hemofilii B opiera się na pomiarze aktywności czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień

niedoboru związany jest z nasileniem krwawień. W zależności od stopnia aktywności niedoborowego czynnika w osoczu wyróżnia się 3 postacie hemofilii (1):

- ciężką – aktywność FIX  $< 0,01$  j.m./ml ( $< 1\%$  normy), samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych,

- umiarkowaną – aktywność FIX umiarkowana 0,01-0,05 j.m./ml (1-5% normy), krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych,
- łagodną – aktywność FIX łagodna > 0,05- < 0,50 j.m./ml (> 5-50% normy), nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych.

Inhibitor, czyli krążący antykoagulant FIX (przeciwciało przeciwko FIX), pojawia się u części pacjentów jako poważne powikłanie leczenia standardowego (substytucyjnego) umiarkowanej i ciężkiej hemofilii (2, 3).

### Epidemiologia

Częstość występowania hemofilii B w Polsce wynosi 1/100 tysięcy. Hemofilię B wykrywa się u 1 na 5 000 męskich noworodków (1). Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT, dane do lipca 2011 r.) w rejestrze osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną znalazło się 4277 pacjentów, w tym 389 chorych na hemofilię B. Postać ciężka choroby stanowi 48,07% spośród wszystkich przypadków hemofilii B (4). Z danych Narodowego Centrum Krwi (NCK, dane do 2012 r.) wynika, że populacja osób < 18 r.ż. kwalifikująca się do leczenia krwawień koncentratami FIX to 130 dzieci z różną postacią hemofilii B oraz 19 dzieci z hemofilią B powikłaną obecnością inhibitora (5) (tab. 1).

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D67 (dziedziczny niedobór FIX) w Polsce to: 467 chorych w 2010 roku, 402 chorych w 2011 roku oraz 227 chorych w 2012 roku (dane do lipca 2012 r.) (6).

### Leczenie

Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii B stosuje się: osoczopochodny koncentrat FIX (ang. *Plasma-Derived Factor IX* – pdFIX) wytwarzany z ludzkiego osocza, rekombinowany koncentrat FIX (ang. *Recombinant Factor*

*IX* – rFIX) wytwarzany metodami inżynierii genetycznej, 1-deamino-8-D-argininowazopresynę (desmopresyna) oraz leki wspomagające: antyfibrynolityki i miejscowe środki hemostatyczne (1).

Koncentraty rFIX są wytwarzane przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen odpowiedniego czynnika krzepnięcia. Uwalniane do podłoża hodowlanego rFIX oczyszcza się metodami chromatografii immunopowinowactwa i stabilizuje za pomocą odpowiednich związków białkowych lub cukrowych. Koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia III generacji nie zawierają w podłożu hodowlanym żadnych białek pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, a do ich stabilizacji nie używa się ludzkiej albuminy. Rekombinowane czynniki krzepnięcia także poddaje się w toku produkcji procedurom inaktywacji wirusów. Jak dotąd nie zanotowano żadnego przypadku przeniesienia cząstek zakaźnych przez koncentraty rFIX (1).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) FIX jest równoważna ilości FIX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Dożylnie wstrzyknięcie 1 j.m. FIX na 1 kg mc. powoduje wzrost aktywności FIX w osoczu biorcy przeciętnie o 1%. Do obliczenia należynej dawki FIX stosuje się wzór:

$$\text{dawka (j.m.)} = \text{pożądane zwiększenie aktywności FIX w osoczu biorcy (\%)} \times \text{masa ciała (kg)} \quad (7).$$

Częstotliwość dawek wynika z czasu biologicznego półtrwania FIX, który wynosi około 24 h. Zależnie od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia powtarza się co 12, 18 lub 24 h (7). Według IHIT u każdego pacjenta z ciężką hemofilią B należy dążyć do zastosowania pierwotnej profilaktyki krwawień. Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na określenie optymalnych dawek FIX w ramach pierwotnej profilaktyki. Za najbardziej właściwe IHIT rekomenduje: w hemofilii B podawanie FIX w dawce 25-50 j.m./kg 2-3 razy w tygodniu (1).

Po wstrzyknięciu rFIX wzrost stężenia FIX w krwiobiegu biorcy jest mniejszy niż po podaniu czynnika osoczopochodnego. Chorzy na hemofilię B wymagają większych dawek rFIX niż pdFIX. Koncentrat rFIX należy do preparatów III generacji (1, 7).

Wśród koncentratów FIX stosowanych obecnie w Polsce w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B można wyróżnić: Benefix – rFIX oraz Berinin, Betafact, Immunine, Mononine, Octanine – pdFIX. Produkty Benefix, Berinin, Immunine, Mononine, Octanine znajdują się na wykazie leków refundowanych (leki dostępne w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (8).

### CEL PRACY

Ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa rFIX w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B. Porównanie parametrów farmakokinetycznych rFIX vs pdFIX.

### MATERIAŁ I METODY

Wyszukiwanie badań klinicznych dokonano w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem

Tabela 1. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią B w Polsce (dorośli i dzieci).

Rodzaj skazy (hemofilia B)	Liczba chorych	
	IHIT*	NCK**
Ciężka	184	70
Umiarkowana	83	30
Łagodna	119	30
Powikłana inhibitorem	3	19
Hemofilia B (łącznie)	389	130

\*Dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, 2011 r. (dorośli i dzieci)

\*\*Dane Narodowego Centrum Krwi, do lipca 2012 r. (populacja osób < 18 r.ż.)

prac w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration (9). Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące:

- populacji: pacjenci bez względu na wiek z wrodzoną hemofilią typu B,
- interwencji: rFIX,
- technologii alternatywnych (komparatorów): dowolne, w tym pdFIX,
- metodyki: systematyczne, niesystematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych, badania kliniczne z randomizacją/bez randomizacji, badania kliniczne z zaślepieniem/bez zaślepienia, badania kliniczne z grupą kontrolną/badania jednoramienne,
- punktów końcowych:
  - skuteczność: częstość/liczba krwawień, utrata krwi podczas zabiegu,
  - parametry farmakokinetyczne: poziom odzysku = wzrost poziomu FIX w osoczu ludzkim po podaniu koncentratu rFIX/pdFIX, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ( $AUC_{0-\infty}$ ), czas półtrwania ( $T_{1/2}$ ), klirens = współczynnik oczyszczania (CL), czas przebywania w organizmie (MRT),
  - bezpieczeństwo: działania niepożądane (DN), obecność przeciwciał, zgony,
- inne kryteria: badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub raportów z badań w językach angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, badania przeprowadzone u ludzi.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych/wtórnych (przeglądy, metaanalizy): Medline (przez PubMed), Embase, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library (Central), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov), Centre for Reviews and Dissemination. Ostatniego przeszukania baz dokonano w dniach 6-7 stycznia 2014 roku.

W przypadku badań bez grup kontrolnych przeprowadzenie analizy statystycznej za pomocą parametrów względnych i bezwzględnych nie było możliwe. W badaniach z grupą kontrolną przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania (bazują one na danych pierwotnych i z tego względu stanowią bardziej wiarygodne źródło informacji). Parametry farmakokinetyczne przedstawiono jako średnie arytmetyczne + odchylenie standardowe ( $\pm$  SD) oraz w wartościach bezwzględnych (zakres). We wszystkich przypadkach analizowano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Przeprowadzono ocenę heterogeniczności w odniesieniu do ciężkości choroby, wieku pacjentów, typu interwencji, dawki oraz okresu obserwacji. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem wiarygodności metodycznej. Nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie.

## WYNIKI

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 81 publikacji (po eliminacji powtórzeń w programie Reference Manager 11). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 14 publikacji i dodatkowo 8 pozycji z referencji oraz przeszukania stron towarzystw publikujących w tematyce związanej z hemofilią. Łącznie 9 publikacji, odpowiadających 7 próbom klinicznym (badania pierwotne) i 2 przeglądom niesystematycznym (badania wtórne), spełniało kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej. Opis metodyki poszczególnych badań przedstawia tabela 2.

Najważniejsze wyniki z włączonych do przeglądu badań opisano poniżej.

### Lissitchov 2013

Skuteczność, farmakokinetyka: średni ( $\pm$  SD) odzysk *in vivo* (za 1 j.m./kg koncentratu) wyniósł 1,3 ( $\pm$  0,4) j.m./dl dla pdFIX oraz 1,0 ( $\pm$  0,3) j.m./dl dla rFIX – różnice istotne statystycznie (IS), ( $p < 0,01$ ). Średnie  $T_{1/2}$ , MRT,  $AUC_{0-\infty}$ , CL rFIX wyniosły odpowiednio dla parametrów ( $\pm$  SD): 36,0 ( $\pm$  12,8) h; 39,3 ( $\pm$  13,9) h; 1631 ( $\pm$  467) j.m. x h/dl; 4,6 ( $\pm$  1,0) ml/h/kg – nie wykazano IS różnic dla porównania pdFIX vs rFIX, aczkolwiek w przypadku rFIX uzyskano wyższe niż oczekiwano wartości odzysku i niższe niż oczekiwano wartości klirensu.

Bezpieczeństwo: brak objawów typu alergicznego lub innych DN potencjalnie związanych z rFIX. U wszystkich pacjentów wynik na obecność inhibitora pozostał ujemny przez okres badania. Ponadto nie stwierdzono istotnych klinicznie DN w komponencie fizycznej czy negatywnych zmian parametrów hematologicznych i biochemicznych, w tym parametrów trombogenności (10).

### Björkman 2011

Skuteczność, farmakokinetyka: CL różnił się pomiędzy rFIX (zakres: 7,5-9,1 ml/h/kg) vs pdFIX (zakres 3,8-5,4 ml/h/kg).  $T_{1/2}$  wyniósł odpowiednio dla rFIX vs pdFIX (zakres): 18-24 h vs 29-43 h. Średni odzysk (za 1 j.m./kg koncentratu) rFIX wyniósł 0,5 j.m./dl i był niższy od średniego odzysku pdFIX  $> 0,7$  j.m./dl. Zalecane dawkowanie rFIX i pdFIX w ramach profilaktyki: łącznie 677 j.m./kg (pdFIX) lub 1168 j.m./kg (rFIX) w ciągu pierwszego miesiąca leczenia; w celu utrzymania aktywności FIX w osoczu na poziomie 2,0 j.m./dl niezbędne jest dawkowanie z częstością 3 razy w tygodniu; pojedyncza dawka koncentratu pdFIX to 34 j.m./kg, natomiast rFIX – 58 j.m./kg (11).

### Monahan 2010

Skuteczność, farmakokinetyka: średni ( $\pm$  SD) odzysk (za 1 j.m./kg koncentratu) rFIX wyniósł 0,58 ( $\pm$  0,09) j.m./dl; efekt terapeutyczny *in vivo* (aktywność rFIX) wyniósł 31,9% ( $\pm$  5,3%); średni ( $\pm$  SD):  $T_{1/2} = 10,9$  ( $\pm$  2,3) h;  $AUC_{0-\infty} = 574$  ( $\pm$  107) j.m. x h/dl; CL = 13,6 ( $\pm$  3,4) ml/h/kg. U 17/22 (77%) pacjentów w wyniku podawania rFIX nie zanotowano spontanicznego krwawienia, a u 15 (68%) nie zanotowano przypadku krwawienia w trakcie profilaktyki;

Tabela 2. Metodyka badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Autor, rok	Cel badania, przeglądu	Metodologia	Populacja	Interwencja, dawka (n)	Oceniane punkty końcowe
Lissitchov 2013 (10)	Porównanie właściwości farmakokinetycznych pdFIX i rFIX	Wieloośrodkowa (5 ośrodków z Polski i Bułgarii), bez zaślepienia i bez randomizacji, próba kliniczna	Wcześniej leczeni pacjenci w wieku $\geq 12$ lat z ciężką dziedziczną hemofilią B (aktywności FIX $\leq 2\%$ )	– pdFIX: 65-75 j.m./kg (n=25) – rFIX: 65-75 j.m./kg BeneFIX (n=22) Okres obserwacji: 12 mies.	– Odzysk – AUC <sub>0-∞</sub> – T <sub>1/2</sub> – CL – MRT
Björkman 2011 (11)	Porównanie właściwości farmakokinetycznych oraz dawkowania rFIX i pdFIX	Przegląd niesystematyczny 17 badań klinicznych	Pacjenci (dzieci i dorośli) z ciężką lub umiarkowaną hemofilią B	– pdFIX: 50 j.m./kg – rFIX: 50 j.m./kg Okres obserwacji: bd	– Odzysk – AUC <sub>0-∞</sub> – T <sub>1/2</sub> – CL – MRT
Monahan 2010 (12)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rFIX w ramach profilaktyki krwawień u dzieci < 6 lat z ciężką hemofilią B	Badanie III fazy, jednoramienne, bez zaślepienia, wieloośrodkowe	Pacjenci < 6 r.ż., z ciężką hemofilią B (aktywność FIX $\leq 1\%$ ), bez aktualnej lub wcześniejszej historii rozwoju inhibitora	– rFIX: 75 j.m./kg (n = 25) Okres obserwacji: 12 mies.	– Liczba krwawień w trakcie profilaktyki – Odzysk – AUC <sub>0-∞</sub> – T <sub>1/2</sub> – DN
Martorell 2009 (13)	Analiza porównawcza odzysku rFIX i pdFIX	Badanie opisowe (opis serii przypadków)	Pacjenci w wieku 34 lat (mediana) z hemofilią B leczeni uprzednio rFIX	– pdFIX: (n = 10) – rFIX: (n = 23) 42,4 j.m./kg (mediana) Okres obserwacji: bd	– Odzysk
Shapiro 2005 (14)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rFIX u pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią B	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe (41 ośrodków z USA, Kanady, Belgii, Danii, Francji, Niemiec, Włoch, Holandii i Wielkiej Brytanii), bez zaślepienia	Pacjenci w wieku od > 1 do 14 lat z ciężką lub średnio ciężką hemofilią B (aktywność FIX, $\leq 3$ j.m./dl)	– rFIX: 60,6 j.m./kg (mediana, w ramach profilaktyki) (n = 67) Okres obserwacji: 37 mies. (mediana)	– Liczba krwawień w trakcie leczenia – Odzysk – T <sub>1/2</sub> – DN
Ewenstein 2002 (15)	Analiza porównawcza właściwości farmakokinetycznych rFIX i pdFIX	Badanie krzyżowe (ang. <i>cross-over study</i> ) z podwójnym zaślepieniem	Uprzednio leczeni rFIX/pdFIX pacjenci w wieku 18,5 lat (mediana) z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B	– pdFIX – rFIX (48,3- 50,8 j.m./kg, mediana) (n = 38) Okres obserwacji: bd	– Odzysk – T <sub>1/2</sub>
Chowdary 2001 (16)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rFIX	Badanie obserwacyjne, jednoramienne	Pacjenci z ciężką hemofilią B w okresie okołozabiegowym	– rFIX: infuzje w tempie 5 j.m./k/h (n=6) Okres obserwacji: 12 mies. (mediana)	– Odzysk – DN
Roth 2001 (17)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rFIX	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe (20 ośrodków z USA i Europy)	Uprzednio leczeni pdFIX pacjenci w wieku > 15-> 40 lat (zakres) z ciężką lub umiarkowaną (aktywność FIX < 5 j.m./dl) hemofilią B	– rFIX: 50 j.m./kg (n = 56) Okres obserwacji: > 24 mies.	– Odzysk – T <sub>1/2</sub> – DN
White 1998 (18)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rFIX	Przegląd niesystematyczny dwóch badań klinicznych (badanie krzyżowe z randomizacją oraz badanie jednoramienne)	Pacjenci uprzednio leczeni/nieleczeni z hemofilią B	– pdFIX vs rFIX: 50 j.m./kg, (n = 11) – rFIX: 6,5-125,5 j.m./kg (n = 56) Okres obserwacji: bd	– Odzysk – AUC <sub>0-∞</sub> – T <sub>1/2</sub> – CL – MRT

AUC<sub>0-∞</sub> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia FIX od czasu (od zera do ostatniego mierzalnego stężenia), T<sub>1/2</sub> – czas półtrwania, MRT – średni czas przebywania w organizmie, CL – średnie wartości klirensu (współczynnika oczyszczania), obliczany z zaproponowanego dawkowania i pola powierzchni pod krzywą (CL = Dawka/AUC), odzysk – wzrost poziomu FIX w osoczu ludzkim po podaniu koncentratu FIX, DN – działania niepożądane, bd – brak danych

w 44 przypadkach wystąpiło 15 krwawień podczas profilaktyki; 20/22 badanych (91%) w czasie profilaktyki doświadczyło  $\leq 1$  krwawienie; większość przypadków krwawień, które wystąpiły podczas profilaktyki zabezpieczono poprzez jedną lub dwie infuzje rFIX (39/44 przypadków); dobrą odpowiedź na pierwsze podanie rFIX odnotowano u 89% przypadków; średnią u 11%, natomiast nie zanotowano braku odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo: DN rFIX: wystąpiły u 2/25 badanych (8%) – w jednym przypadku była to łagodna wysypka, w drugim – reakcja alergiczna (związana z niskim mianem inhibitora FIX u osoby wcześniej nieleczonej) (12).

#### Martorell 2009

Skuteczność, farmakokinetyka: średni ( $\pm$  SD) odzysk (za 1 j.m./kg koncentratu) rFIX u 23 pacjentów wyniósł 0,98 ( $\pm$  0,19) (zakres: 0,62-1,38) j.m./dl. Retrospektywna analiza porównawcza odzysku rFIX vs pdFIX u wybranych pacjentów charakteryzujących się zbliżonym stanem zdrowia i schematem dawkowania koncentratu FIX wskazuje na przewagę preparatu osoczo pochodnego – odpowiednio średnie ( $\pm$  SD) wartości odzysku dla pdFIX vs rFIX (za 1 j.m./kg koncentratu) wyniosły: 1,26 ( $\pm$  0,35) vs 0,96 ( $\pm$  0,22) j.m./dl,  $p = 0,002$  (13).

#### Shapiro 2005

Skuteczność, farmakokinetyka: średni ( $\pm$  SD) odzysk (za 1 j.m./kg koncentratu) rFIX wyniósł 0,68 ( $\pm$  0,27) j.m./dl przy średniej ( $\pm$  SD) dawce rFIX = 64,2 ( $\pm$  28,1) j.m./kg (zakres: 14,2-222,2 j.m./kg) i utrzymywał się na stałym poziomie oraz był podobny w grupie wiekowej niemowląt (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat) i dzieci (2 do  $< 12$  lat). Łącznie 54 uprzednio nieleczonych pacjentów przyjmowało rFIX (mediana dawki: 62,7 j.m./kg; zakres: 8,2-292 j.m./kg) w leczeniu 997 krwotoków. Krwawienia były dobrze kontrolowane – w przypadku 75% epizodów wystarczyło zastosować jeden wlew rFIX w celu zatrzymania krwawienia. Reakcja na wlew rFIX była „doskonała” lub „dobra” w 94% przypadkach. Skutecznie hemostazę uzyskano u 32 pacjentów otrzymujących rFIX w ramach rutynowej profilaktyki, przy „znakomitej” reakcji na wlew u 91% badanych.

Bezpieczeństwo: łącznie spośród 63 pacjentów, którzy otrzymywali rFIX w trakcie badania, u 11 (17%) odnotowano 22 DN. U 5 pacjentów odnotowano 8 reakcji alergicznych w ciągu 48 godzin od infuzji rFIX: 3 łagodne (świszczący oddech, wysypka, pokrzywka), 3 umiarkowane (1 duszność, 2 pokrzywki), 2 ciężkie (duszności i dreszcze). U 2 pacjentów z reakcjami alergicznymi wykryto obecność inhibitorów, natomiast u 1 pacjenta (z pokrzywką i wysypką) nie potwierdzono obecności inhibitora. Większość z raportowanych DN było o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Łącznie 4 poważne DN związane z rFIX odnotowano u 3/63 (5%) pacjentów, w tym: obecność i rozwój inhibitora FIX ( $n = 2$ ; 3%), duszności ( $n = 1$ , 2%), sztywność mięśni ( $n = 1$ , 2%) (14).

#### Ewenstein 2002

Skuteczność, farmakokinetyka: średni ( $\pm$  SD) odzysk (za 1 j.m./kg koncentratu), obliczony od szczytowe-

go poziomu w pierwszej godzinie, był IS większy dla pdFIX 1,71 ( $\pm$  0,73) j.m./dl vs rFIX 0,86 ( $\pm$  0,31) j.m./dl ( $p \leq 0,0001$ ). U 36/38 pacjentów (94,7%) uzyskano odzysk  $> 1,0$  j.m./dl po wlewie pdFIX. Natomiast po infuzji rFIX, zaledwie 12 pacjentów (31,6%) miało odzysk  $> 1,0$  j.m./dl, z kolei 3 chorych (7,9%) miało odzysk  $< 0,5$  j.m./dl. Odzysk pdFIX w osoczu pozostał 2,1-krotnie wyższy vs rFIX w każdym z trzech punktów czasowych (4, 24 i 48 h). Czas półtrwania dla pdFIX wyniósł 14,9 h (zakres: 7,2-22,7) vs 16,8 h (zakres: 10,8-26,1) dla rFIX – mierzony w 4, 24 i 48 h po podaniu FIX u 28 badanych pacjentów. Jednakże obserwowana różnica (1,84 h; CI: 0,4-4,08) nie była IS ( $p = 0,10$ ) (15).

#### Chowdary 2001

Skuteczność, farmakokinetyka: 5 pacjentów otrzymywało FIX do planowych operacji, 1 pacjent otrzymał 2 dawki FIX w przebiegu silnego, nawracającego krwaka w mięśniu czworogłowym. W ocenie badacza we wszystkich przypadkach hemostaza była doskonała. W wyniku podawania rFIX uzyskano pożądany poziom FIX w osoczu (50-100 j.m./dl). CL FIX obliczano codziennie – w pierwszym dniu wyniósł 4,2 i 11,4 ml/kg/h i obniżał się u wszystkich pacjentów w trakcie infuzji rFIX. Odzysk (za 1 j.m./kg koncentratu) rFIX w 6 analizowanych przypadkach wyniósł 0,79-2,6 j.m./dl.

Bezpieczeństwo: w 2 przypadkach wlewy FIX wykonywano bez dodawania heparyny – w obu przypadkach po pierwszym dniu w miejscu wlewu wystąpiło zakrzepowe zapalenie żył (w obu przypadkach w leczeniu zakrzepicy skuteczny okazał się roztwór soli fizjologicznej). Wszystkie 4 wlewy FIX z dodatkiem heparyny odbyły się bez komplikacji. U żadnego pacjenta nie rozwinął się inhibitor hamujący aktywność FIX – wynik na obecność inhibitora oznaczono w teście Bethesda po 6 miesiącach obserwacji (16).

#### Roth 2001

Skuteczność, farmakokinetyka: na początku badania, wlew rFIX w dawce 50 j.m./kg powodował wzrost aktywności FIX o 0,75 j.m./dl (zakres 0,34-1,38 j.m./dl), co odpowiada wartości 33,7% odzysku (zakres 15,3-62,2%). Średni  $T_{1/2}$  wyniósł 19,3 h (zakres, 11,1-36,4 h). Powtarzanie pomiarów farmakokinetycznych co 6 miesięcy przez okres 2 lat wykazało stabilność ocenianych parametrów rFIX. Analiza w podgrupach wykazała najniższe wartości odzysku u pacjentów w wieku  $< 15$  lat. Większość krwawień (90,9%) miało „doskonałą” lub „dobrą” odpowiedź na leczenie rFIX. Pomimo „umiarkowanej odpowiedzi” lub „braku odpowiedzi” po pierwszym wlewie w przypadku 7,8% krwotoków – w 47 i 15% tych przypadków problem krwawienia rozwiązano odpowiednio bez potrzeby dalszego leczenia oraz stosując ponownie rFIX.

Bezpieczeństwo: brak poważnych DN związanych z infuzją rFIX. Dziewięć osób doświadczyło 55 związanych z leczeniem DN, w tym 4 osoby wykazały drobne objawy alergiczne na wlew rFIX, chociaż test ELISA na obecność antycyprnika IX – IgE były ujemne. U 3 z 4 ww. pacjentów objawy wystąpiły 1 lub 2 razy i nie powróciły pomimo dalszego podawania rFIX (17).

**White 1998**

Skuteczność, farmakokinetyka: rFIX vs pdFIX – odnotowano IS różnice w odzysku FIX w osoczu. U 13 pacjentów odzysk *in vivo* po infuzji rFIX był o 28% niższy od odzysku przy użyciu wysoce oczyszczonego pdFIX. W przypadku rFIX wartości uzyskane dla odzysku i  $T_{1/2}$  po 6. i 12. miesiącach nie uległy zmianie; rFIX – leczenie krwawień dostawowych: łącznie w trakcie badania wystąpiło 1070 krwotoków wymagających 1514 infuzji rFIX. Dawki rFIX wykorzystywane w badaniu wahały się od 6,5 do 125,5 j.m./kg. Spośród 1070 krwawień, 854 (80%) ustąpiło po jednym wlewie rFIX.

Bezpieczeństwo: rFIX vs pdFIX – odnotowano 8 DN dla rFIX vs 9 dla pdFIX; wszystkie były łagodnego lub umiarkowanego nasilenia; rFIX – DN, które zostały ocenione jako zdecydowanie powiązane z leczeniem rFIX obejmowały: nudności (n = 10), dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia (n = 11), zaburzenia smaku (n = 6), ucisk w klatce piersiowej (n = 1), zawroty (n = 1). Łagodne DN uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z rFIX to: pieczenie szczęki, pokrzywka, gorączka,

senność, drżenie, zawroty głowy, suchy kaszel/kichnięcia i alergiczny nieżyt nosa (18).

Podsumowanie analizy porównawczej parametrów farmakokinetycznych rFIX i pdFIX zestawiono w tabeli 3.

**DYSKUSJA**

Analizę kliniczną przeprowadzono dla dwóch subpopulacji, tj. dzieci < 18 r.ż., u których aktualnie rFIX jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” oraz osób dorosłych ≥ 18 r.ż., u których rFIX aktualnie nie jest objęty refundacją w warunkach polskich.

Dla uwzględnionej w strategii wyszukiwania populacji pacjentów z hemofilią B, obejmującej grupę zarówno dzieci, jak i dorosłych zidentyfikowano w sumie 7 badań klinicznych (10, 12-17) oraz 2 przeglądy niesystematyczne (11, 18), oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa rFIX oraz porównujące właściwości farmakokinetyczne rFIX vs pdFIX.

Wszystkie badania przeprowadzone były na małych liczebnie próbach, co jednak w kontekście niewielkiej

Tabela 3. Porównanie parametrów farmakokinetycznych rFIX vs pdFIX w terapii pacjentów z hemofilią B\*.

Badanie	Aktywność FIX				CL (ml/h/kg)	MRT (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (j.m. x h/dl)
	Interwencja	T <sub>1/2</sub> (h)	Odzysk <i>in vivo</i>				
			%	(j.m./dl za 1 j.m./kg)			
Lissitchov 2013 (10)	rFIX	36,0 (± 12,8)	bd	1,0 (± 0,3)	4,6 (± 1,0)	39,3 (± 13,9)	1631 (± 467)
	pdFIX	32,7 (± 7,4)	bd	1,30 (± 0,4)	4,2 (± 1,0)	31,7 ± 6,4	1684 (± 425)
Björkman 2011 (11)	rFIX	18-24 ^	bd	0,5	7,5-9,1	bd	bd
	pdFIX	29-43 ^	bd	> 0,7	3,8-5,4	bd	bd
Monahan 2010 (12)	rFIX	10,9 (± 2,3)	31,9 (± 5,3)	0,58 (± 0,09)	13,6 (± 3,4)	bd	574 (± 107)
Martorell 2009 (13)	rFIX	bd	bd	0,96 (± 0,22)	bd	bd	bd
	pdFIX	bd	bd	1,26 (± 0,35)	bd	bd	bd
Shapiro 2005 (14)	rFIX	bd	bd	0,68 (± 0,27)	bd	bd	bd
Ewenstein 2002 (15)	rFIX	10,8-26,1 ^	bd	0,86 (± 0,31)	bd	bd	bd
	pdFIX	7,2-22,7 ^	bd	1,71 (± 0,73)	bd	bd	bd
Chowdary 2001 (16)	rFIX	bd	bd	0,79-2,6 ^	11,4 (± 4,2)	bd	bd
Roth 2001 (14)	rFIX	11,1-36,4 ^	15,3 (± 62,2)	0,75	bd	bd	bd
White 1998 (18)	rFIX	18,1 (± 5,1)	37,8 (± 14,0)	0,8 (± 0,3)	38,5 (± 13,7)	24,9 (± 6,3)	547,9 (± 91,6)
	pdFIX	17,7 (± 5,3)	52,6 (± 12,4)	1,2 (± 0,3)	62,2 (± 13,8)	23,4 (± 5,6)	928,1 (± 191,1)

AUC<sub>0-∞</sub> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia FIX od czasu (od zera do ostatniego mierzalnego stężenia), T<sub>1/2</sub> – czas półtrwania, MRT – średni czas przebywania w organizmie, CL – średnie wartości klirensu (współczynnika oczyszczania), obliczany z zaproponowanego dawkowania i pola powierzchni pod krzywą (CL = Dawka/AUC), odzysk – wzrost poziomu FIX w osoczu ludzkim po podaniu koncentratu FIX, DN – działania niepożądane, bd – brak danych

\*Wyniki przedstawiono jako średnie arytmetyczne + odchylenie standardowe (±SD)

^ Zakres wartości bezwzględnych

liczebnie populacji z hemofilią B (4-6) jest w pełni zrozumiałe.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że profilaktyczne podawanie rFIX zmniejsza liczbę samoistnych krwawień i wylewów dostawowych. Ponadto analizowane dowody naukowe wskazują, że nie ma podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy rFIX vs pdFIX w odniesieniu do właściwości hemostatycznych. Jednakże, pomimo że rFIX wykazuje identyczne właściwości hemostatyczne jak pdFIX, to jednak posttranslacyjne modyfikacje powodują zmianę odzysku rFIX w osoczu *in vivo*. Rekombinowany FIX wykazuje swoiście około 30% mniejszy odzysk w osoczu w porównaniu do takich samych dawek pdFIX.

Uzyskane w niniejszej analizie wyniki są spójne z innymi opracowaniami wtórnymi, wskazującymi, że pacjenci z wrodzoną hemofilią powinni być leczeni rekombinowanymi koncentratami, zwłaszcza jeśli nigdy nie otrzymywali koncentratów osoczopochodnych. Rekombinowany FIX powinien być leczeniem z wyboru w przypadku hemofilii B. Ponadto doniesienia potwierdzają, że rFIX ma inną farmakokinetykę niż pdFIX. Stwierdzono, że dawki czynnika rekombinowanego powinny być do 1,5 razy wyższe, aby osiągnąć taki sam wzrost tego czynnika w osoczu, jak po podaniu czynnika osoczopochodnego (19).

W ramach niniejszej analizy wykazano, że wielkość oraz częstotliwość dawkowania rFIX należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną.

Towarzystwa naukowe zajmujące się problematyką leczenia hemofilii wskazują na najbardziej efektywne dawkowanie rFIX: profilaktyka krwawień – zgodnie z protokołem Malmo 25-40 j.m./kg 2 x w tygodniu, zgodnie z protokołem Utrecht: 15-30 j.m./kg 2 x w tygodniu (19, 20), 25-50 j.m./kg 2-3 x w tygodniu (1, 21), długoterminowa profilaktyka krwawień – 20-30 j.m./kg 2 x w tygodniu, 40-60 j.m./kg 1 x w tygodniu (22), leczenie doraźne krwawień (pojedyncza dawka) – 10 j.m./kg (20), 50 j.m./kg/dobę (23).

Jednocześnie w większości cytowanych rekomendacji podkreślano, że schemat profilaktyki/leczenia doraźnego krwawień należy indywidualnie dostosować, biorąc pod uwagę wiek pacjenta, dostęp dożylny, częstość krwawień, aktywność fizyczną oraz dostępność koncentratów czynników krzepnięcia. Dodatkowo rFIX ma niższy odzysk (0,7-0,8 j.m./dl za 1 j.m./kg) niż pdFIX, dlatego chorzy na hemofilię B wymagają większych dawek rFIX niż pdFIX (1, 19-23).

Analiza własna wykazała, że rFIX ma dobry profil bezpieczeństwa. Większość z raportowanych DN (m.in. wysypka, reakcje alergiczne, gorączka, infekcje) występowało rzadko i charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

W celu odnalezienia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania rFIX dokonano przeglądu komunikatów/ ostrzeżeń, pochodzących ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA). Nie odnaleziono ww. informacji na stronie URPL. Natomiast EMA oraz FDA wskazuje na DN mogące wystąpić niezbyt

często/rzadko po podaniu dożylnym rFIX: ból głowy, gorączka, dreszcze, zaczerwienienie, nudności, wymioty, ospałość, reakcje alergiczne – wszystkie najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (24, 25).

## WNIOSKI

1. Na podstawie niniejszej analizy można stwierdzić, że rFIX wykazuje dobrą efektywność leczenia krwotoków w ramach profilaktyki/leczenia doraźnego pacjentów z hemofilią B.
2. Porównywane koncentraty wykazywały podobny czas półtrwania, ale poziom odzysku był wyższy dla pdFIX vs rFIX. Obserwowana różnica może wpływać na potrzebę stosowania różnych dawek koncentratów osoczopochodnych i rekombinowanych.
3. Ze względu na osobnicze zmienności rFIX i pdFIX w odniesieniu do poziomu odzysku i współczynnika oczyszczania każdorazowo wymagana jest analiza w przypadku ustalania docelowego dawkowania.
4. Dawki rFIX stosowane w leczeniu krwotoków są przeciętnie o 20% wyższe niż dla produktów osoczopochodnych – w przypadku zwiększenia poziomu aktywności FIX krążącego w osoczu o każdy 1% na j.m.
5. Wyniki z badań wykazały, że rFIX jest bezpieczny. Jego wielokrotne podawanie w wysokich dawkach jest związane z nielicznymi, na ogół łagodnymi i przemijającymi działaniami niepożądanymi.
6. Brak dowodów na przenoszenie przez rFIX do ludzkiej krwi dowolnych patogenów. □

## Piśmiennictwo

1. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A et al.: Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol Pol* 2008; 39(3): 537-564.
2. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A et al.: Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powiklanej inhibitorem. *Acta Haematol Pol* 2008; 39(3): 565-579.
3. Klukowska A: Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowiklanej inhibitorem. *Acta Haematologica Polonica* 2011; 42(3): 415-424.
4. Ministerstwo Zdrowia: Program Polityki Zdrowotnej: Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. *MZ*, 2011; 7-8.
5. Pismo Narodowego Centrum Krwi z dn. 23.07.2012, znak NCK-WPZ/1515/94-MZ/RJ/12, zawierające dane dotyczące liczebności populacji chorych na hemofilię do 18 r.ż. *NCK* 2012.
6. Pismo Narodowego Funduszu Zdrowia z dn. 23.07.2012, znak NFZ/CF/DGL/2012/075/0498/W/18369/ALA, zawierające dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem D66 i D67. *NFZ*, 2012.
7. European Medicines Agency: Charakterystyka produktu leczniczego Benefix (nonacogum alfa). EMA, 2013: 2-4.
8. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
9. Higgins JPT, Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.
10. Lissitchkov T, Matysiak M, Zaviłska K et al.: Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine) and a recombinant factor IX (BeneFIX) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2013 Sep; 19(5): 674-678.
11. Björkman S: A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia* 2011; 17(2): 179-184.
12. Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST

- et al.: Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010; 16(3): 460-468. **13.** Martorell M, Altisent C, Parra R: Recovery of recombinant factor IX determined in clinical practice. *Haemophilia* 2009; 15: 840-842. **14.** Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A et al.: The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005; 105(2): 518-525. **15.** Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD et al.: Mononine Comparison Study Group. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion* 2002; 42(2): 190-197. **16.** Chowdary P, Dasani H, Jones JA et al.: Recombinant factor IX (BeneFix) by adjusted continuous infusion: a study of stability, sterility and clinical experience. *Haemophilia* 2001 Mar; 7: 140-145. **17.** Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ et al.: Recombinant Factor IX Study Group. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001; 98(13): 3600-3606. **18.** White G, Shapiro A, Ragni M et al.: Clinical Evaluation of Recombinant Factor IX. *Seminars in Hematology* 1998; 35(2): 33-38. **19.** World Federation of Hemophilia: Guidelines for the management of hemophilia 2nd edition. WFH, 2012: 1-76. **20.** Collins PW, Chalmers E, Hart DP et al.: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation. *British Journal of Haematology* 2013; 160: 1-153. **21.** Australian Health Ministers' Advisory Council: Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. AHMNAC, 2006: 51-76. **22.** Medical Advisory Committee of Haemophilia Foundation of New Zealand. Management of haemophilia. Treatment protocols. MACHFNZ, 2006: 8-26. **23.** White GC, Rosendaal F, Aledort LM et al.: Definitions in Hemophilia: Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560. **24.** European Medicines Agency: European public assessment reports (EPAR) for human medicines. BeneFix (nonacogum alfa). EMA, 2013: 4-25. <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostęp: 10.01.2014). **25.** Food and Drug Administration. BeneFix coagulation factor IX (recombinant). FDA, 2006: 1-2. <http://www.fda.gov/> (dostęp: 10.01.2014).

nadesłano: 14.01.2014  
zaakceptowano do druku: 17.02.2014

Adres do korespondencji:  
\*Tomasz Tataro  
Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego WUM  
ul. Banacha 1a blok F, 02-097 Warszawa  
tel.: +48 (22) 599-21-80,  
tel. kom.: +48 606-788-969  
e-mail: ttataro@wum.edu.pl