Załącznik B.15.

# ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|---|---|
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.<br>Wybór leku dla pacjenta powinien być poprzedzony omówieniem korzyści i potencjalnego ryzyka jego stosowania.<br>Pacjent oraz opiekun prawny muszą zostać poinformowani o konsekwencjach wyboru leczenia.<br>**1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień**<br>**1.1.** Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.<br>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX - osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych, rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu oraz emicizumab. | **1. Pierwotna profilaktyka krwawień**<br>1) czynnik VIII osoczopochodny, czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:<br>a) dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);<br>b) dzieci powyżej 2. roku życia – 140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).<br>2) czynnik IX osoczopochodny:<br>100-400 j. m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).<br>3) czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu:<br>120-480 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).<br>4) efanezoktokog alfa:<br>50 j.m./kg m.c. raz na tydzień<br>Dawkowanie może zostać ustalone indywidualnie przez lekarza | **1. Kwalifikacja do leczenia**<br>W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:<br>1) badania przesiewowe:<br>a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),<br>b) czas protrombinowy (PT),<br>c) czas trombinowy (TT);<br>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;<br>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;<br>4) antygen czynnika von Willebranda (vWFAg);<br>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);<br>6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR u chorych z obecnymi przeciwciałami anty HCV, HBV PCR u chorych z dodatnim antygenem HBs)<br>7) morfologia krwi.<br>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1-7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z |

**1.2.** Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia.

Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym, lub ultraprzedłużonym działaniu, oraz emicizumab.

**1.3.** Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:

1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu;
2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu.

**1.4.** Zapewnienie emicizumabu dla dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z umiarkowaną postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII > 1% i ≤ 5% normy z ciężkim fenotypem krwotocznym definiowanym jako ogólna liczba krwawień w ciągu 12 miesięcy ≥5 i/lub liczba krwawień do stawów ciągu 12 miesięcy ≥3.

**2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień**

**2.1.** Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. prowadzącego.

5) emicizumab:

zalecana dawka nasycająca (tydzień 1 – 4):

3 mg/ kg m. c. raz na tydzień;

zalecana dawka podtrzymująca (od 5. tygodnia):

1,5 mg/kg m. c. raz na tydzień lub

3 mg/kg m. c. raz na 2 tygodnie lub

6 mg/kg m. c. raz na 4 tygodnie.

Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i pacjenta/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.

**2. Wtórna profilaktyka krwawień**

1) czynnik VIII osoczopochodny:
   a) dzieci do ukończenia 2. roku życia, 200-700 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);
   b) dzieci powyżej 2. roku życia; 225-700 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).
2) czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:

   140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).
3) czynnik IX osoczopochodny, czynnik IX hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.

**2. Monitorowanie leczenia**

**2.1.** Ocena skuteczności leczenia

W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:

1) RTG stawów - nie częściej niż raz w roku;
2) USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku;
3) NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.

**2.2.** W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.

Badania w monitorowaniu leczenia:

1) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;
2) obecność przeciwciał anty-HBs;
3) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anty-HBS), u dodatnich przeciwciała anty-HBc, DNA HBV;
4) przeciwciała anty-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;
5) przeciwciała anty-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;
6) USG naczyń w okolicy dojścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;
7) badanie ogólne moczu;
8) ocena układu ruchu za pomocą skali HJHS.

| | | |
|---|---|---|
| dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.<br>Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – emicizumab oraz koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX:<br>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu, lub emicizumab;<br>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu, lub emicizumab.<br><br>**2.2.** Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:<br>1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu;<br>2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu.<br><br>**2.3.** Zapewnienie emicizumabu dla dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z umiarkowaną postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII > 1% i ≤ 5% normy z ciężkim fenotypem krwotocznym definiowanym jako ogólna liczba krwawień w ciągu 12 miesięcy ≥5 i/lub liczba krwawień do | rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu:<br>120-400 j.m./kg m. c., na 28 dni (4 tygodnie).<br>4) efanezoktokog alfa:<br>50 j.m./kg m.c. raz na tydzień<br>Dawkowanie może zostać ustalone indywidualnie przez lekarza prowadzącego.<br>5) emicizumab:<br>zalecana dawka nasycająca (tydzień 1 – 4):<br>3 mg/ kg m. c. raz na tydzień;<br>zalecana dawka podtrzymująca (od 5. tygodnia):<br>1,5 mg/kg m. c. raz na tydzień lub<br>3 mg/kg m. c. raz na 2 tygodnie lub<br>6 mg/kg m. c. raz na 4 tygodnie.<br>Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i pacjenta/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.<br><br>**3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego**, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu: | **2.3.** Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:<br>1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);<br>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny)<br>- w przypadku leczenia moroktokogiem alfa do oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego;<br>- w przypadku leczenia efanezoktokogiem alfa do oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę koagulacyjną jednostopniową z zastosowaniem odpowiedniego odczynnika do pomiaru APTT;<br>- w przypadku leczenia emicizumabem do oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę chromogenną.<br><br>**2.4.** Oznaczanie inhibitora (nie dotyczy pacjentów otrzymujących profilaktykę z zastosowaniem emicizumabu)<br>1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdych 10 przetoczeniach;<br>2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;<br>3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu |

| | | |
|---|---|---|
| stawów ciągu 12 miesięcy ≥3.<br><br>**3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).**<br>Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.<br>Decyzja o rodzaju i dawce leku oraz czasie terapii stosowanej w ramach modułu wywołania indukcji tolerancji immunologicznej jest podejmowana przez Zespół Koordynacyjny, zgodnie ze standardem leczenia hemofilii powikłanej inhibitorem.<br>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18. roku życia:<br>1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;<br>2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r. | **3.1.** Dawkowanie czynnika VIII:<br>1) pierwsza doba: 40 do 70 j.m./kg m. c., co 8 godzin;<br>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;<br>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.;<br>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.<br>**3.1.1** Dawkowanie efanezoktokogu alfa:<br>1) zalecana pojedyncza dawka 50 j.m./kg<br>2) można rozważyć podanie dodatkowej dawki/dawek zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego<br>Dawkowanie może zostać ustalone indywidualnie przez lekarza prowadzącego.<br><br>**1.2.** Dawkowanie czynnika IX osoczopochodnego:<br>1) pierwsza doba: 50 do 80 j.m./kg m. c., co 12 godzin;<br>2) od drugiej do piątej doby: 40 do 60 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;<br>3) szósta doba jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c.;<br>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c.<br><br>**1.3.** Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego, czynnika IX | czynnika krzepnięcia na inny;<br>4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.<br>W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.<br>W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).<br><br>**3. Monitorowanie programu**<br>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;<br>2) uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia;<br>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. |

| | | |
|---|---|---|
| **4. Kryteria wyłączenia**<br>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).<br><br>**5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu** (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):<br>1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;<br>2) ukończenie18 roku życia.<br><br>**6. Określenie czasu leczenia w programie**<br>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18. roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.<br>W przypadku braku skuteczności leczenia, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwskazań do stosowania leku, Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzję o jego zmianie w ramach programu lekowego. | rekombinowanego o przedłużonym działaniu:<br>1) pierwsza doba: 40 do 120 j.m./kg m. c., co 12 godzin;<br>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 80 j.m./ kg m. c., co 12 godzin;<br>3) szósta doba jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c.;<br>4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c.<br><br>**1.4.** Dawkowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX połączonego z rekombinowaną albuminą w leczeniu okołozabiegowym:<br>1) pierwsza dawka czynnika IX, 50-100 j.m. / kg mc. przed zabiegiem;<br>2) powtarzać przez pierwszy tydzień co 24-72 godz. w dawce 50-100 j/kg mc.;<br>3) trzecia dawka w dniu zdjęcia szwów, 50 - 80 j.m./ kg mc. (10 -14 doba).<br>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. | |

| | | |
|---|---|---|
| | | |