



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Zapobieganie krwawieniom  
u dzieci z hemofilią A i B**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0244

Warszawa, listopad 2009

---

W przygotowaniu raportu wzięli udział [REDAKTOWANE]

W analizie wykorzystano opinie uzyskane od następujących innych ekspertów klinicznych:

[REDAKTOWANE]

Osoby uczestniczące w pracach nad analizą weryfikacyjną nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów. Ekspert kliniczny nie zadeklarował konfliktu interesów.

Zastosowane skróty:

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

fVIII – czynnik krzepnięcia VIII (pdfVIII – czynnik osoczopochodny, rfVIII – czynnik rekombinowany)

fIX – czynnik krzepnięcia IX (pdfIX – czynnik osoczopochodny, rfIX – czynnik rekombinowany)

---

## Spis treści

<b>Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B</b> .....	1
1. Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2. Problem decyzyjny .....	6
2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	6
2.1.1. Opis świadczenia wnioskowanego .....	6
2.1.2. Opis choroby, stanu zdrowia lub wskazań.....	6
2.1.3. Opis świadczeń alternatywnych.....	8
2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	9
2.2.1. Interwencje .....	9
2.2.2. Komparatory .....	10
3. Wskazanie dowodów naukowych.....	11
3.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo .....	11
3.1.1. Metodologia oceny .....	11
3.1.2. Skuteczność kliniczna.....	11
3.1.3. Bezpieczeństwo .....	11
3.1.4. Inne odnalezione informacje.....	12
3.1.4.1. Skuteczność kliniczna.....	12
3.1.4.2. Bezpieczeństwo .....	13
3.2. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych .....	14
3.2.1. Metodologia oceny .....	14
3.2.2. Efektywność kosztowa .....	14
3.2.3. Inne odnalezione informacje.....	14
3.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia .....	15
3.3.1. Metodologia oceny .....	15
3.3.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.....	15
3.3.3. Inne odnalezione informacje.....	15
3.4. Skutki społeczne, prawne i etyczne .....	17
4. Wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowania .....	18
4.1. Wytyczne praktyki klinicznej .....	18
4.2. Dane o kosztach świadczenia i jego elementach składowych.....	21
4.3. Finansowanie w innych krajach .....	21
5. Opinie NFZ i ekspertów, w tym konsultantów krajowych .....	22
6. Podsumowanie .....	23
7. Piśmiennictwo.....	25

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 z 3.11.2009  
MZ-PLE-460-9850-1/EM/09 z 20.11.2009

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) brak

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Terapeutyczny program zdrowotny – Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B

Typ zlecenia:

- ? o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt 3a Ustawy
- ? o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

nie dotyczy

---

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

---

Data sporządzenia wniosku

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

---

## 2. Problem decyzyjny

*<Zlecenie, kompletność wniosku zgodnie z art. 31e ust. 3 Ustawy, ew. historia korespondencji, przewidywany sposób finansowania, dotychczasowe/planowane rekomendacje dla podobnej klasy interwencji/technologii/populacji>*

Temat przedstawiony został na posiedzeniach Rady Konsultacyjnej zwołanych w trybie nadzwyczajnym w dniach 27 października 2009, a następnie 3 listopada 2009r., przy czym na drugim z tych posiedzeń przedstawiono nowy opis przedmiotowego świadczenia-programu terapeutycznego. Opis ten przekazano AOTM jako załącznik do pisma zlecającego MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 z 3.11.2009 r[1,2]. Ponadto pismem MZ-PLE-460-9850-1/EM/09 z 20.11.2009[3] przekazano zmianę zapisu w programie. Niniejszy raport ma na celu dostarczenie dostępnych dowodów wtórnych w celu wydania przez Radę Konsultacyjną stanowiska w kwestii finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej[2,3] opisanego w załączniku do pisma MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 zmodyfikowanego zgodnie z pismem MZ-PLE-460-9850-1/EM/09.

Wcześniej zagadnienie oceny zasadności finansowania terapii mającej na celu wywołanie immunotolerancji u dzieci z hemofilią analizowane było i przedstawiane Radzie konsultacyjnej 8 grudnia 2008 (Raport wstępny[4], protokół RK z 8.12.08[6]) i 2 lutego 2009 (Aneks do raportu wstępnego[7]). Po pierwszym z tych posiedzeń, wobec nadejścia z MZ kolejnego pisma – listy zapytań dotyczących konkretnych problemów związanych z postępowaniem w hemofilii, RK podjęła decyzję o wstrzymaniu się z wydaniem stanowiska (protokół z posiedzenia RK z 22.12.08[8]). Po posiedzeniu 2.02.09 RK wydała opinię stanowiącą odpowiedź na 4 pytania Ministra Zdrowia[9].

Równocześnie wykonywane są pełne analizy HTA porównujące czynniki osoczopochodne i rekombinowane w profilaktyce krwawień w hemofilii zlecone Agencji przez Ministra Zdrowia pismem z 27.04.2009 (pismo bez sygnatury). Zlecenie to nie zostało podtrzymane po wejściu w życie Ustawy.

### 2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

#### 2.1.1. Opis świadczenia wnioskowanego

*<opis świadczenia opieki zdrowotnej wg art. 31g ust. 2 pkt. 1 Ustawy; ew. wykorzystać opinię eksperta klinicznego>*

Świadczenie gwarantowane – terapeutyczny program zdrowotny Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B[2,3] – ma na celu profilaktykę krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A lub B (poziom aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX  $\leq 1\%$  normy) od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia.

W ramach świadczenia wyróżnia się moduł profilaktyki pierwotnej (u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi), moduł profilaktyki wtórnej (u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów) oraz program wywoływania tolerancji immunologicznej u wszystkich chorych na hemofilię powikłaną nowo powstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U, oraz o niskim mianie w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Dokładny opis różnic między ocenianym i dotychczasowym opisem świadczenia – patrz 2.1.3.

#### 2.1.2. Opis choroby, stanu zdrowia lub wskazań

*<opis choroby, stanu zdrowia lub wskazań – zgodnie z art. 31g ust. 2 pkt. 2 Ustawy; ew. wykorzystać opinię eksperta klinicznego lub powołać się na źródła; jeśli świadczenie wiąże się z zastosowaniem konkretnych medycznych technologii lekowych, uwzględnić rozdział 2.2. Interwencje i komparatory>*

ICD-10: D66 (Dziedziczny niedobór czynnika VIII), D67 (Dziedziczny niedobór czynnika IX)

Hemofilia jest genetycznie uwarunkowaną, sprzężoną z płcią chorobą polegającą na niedoborze lub całkowitym braku osoczowych czynników krzepnięcia, powodującym krwawienia do tkanek, jam ciała oraz stawów. Krwawienia te, w zależności od ciężkości i częstotliwości, powodują obniżenie jakości życia, uszkodzenia stawów (artropatie hemofiliczne) oraz zagrażające życiu krwotoki. Najczęstszą postacią choroby w Polsce jest hemofilia A – niedobór czynnika VIII, stanowiąca ok. 61% wszystkich przypadków wrodzonych zaburzeń krwi w kraju. Ciężkość schorzenia określa się na podstawie poziomu niedoborowego czynnika, przy czym o ciężkiej postaci hemofilii, przedmiocie niniejszej analizy, mówi się przy poziomie  $\leq 1\%$  tego czynnika.

Podstawą leczenia hemofilii jest substytucja niedoborowych czynników za pomocą koncentratów tych czynników. Koncentraty są uzyskiwane za pomocą frakcjonowania osocza (osoczopochodne) lub biotechnologicznie (rekombinowane) i różnią się między sobą stopniem zanieczyszczenia białkami innymi niż czynniki krzepnięcia.

Koncentraty czynników krzepnięcia mogą wywoływać odpowiedź układu immunologicznego w postaci przeciwciał skierowanych przeciwko podawanym czynnikom – wytworzenie inhibitora. Krążące przeciwciała powodują degradację podawanych czynników krzepnięcia i nieskuteczność standardowej terapii w przypadku krwawień, pomimo zwiększania dawek terapeutycznych koncentratów krzepnięcia. Ocenia się, że prawdopodobieństwo wytworzenia inhibitora u chorych na ciężką postać hemofilii A wynosi nawet do 30% i jest zależne od czasu ekspozycji oraz stosowanego preparatu. Chorzy na hemofilię typu B stanowią niecałe 15% zarejestrowanych chorych na hemofilię A i B w Polsce, a inhibitor pojawia się w trakcie terapii u zaledwie 3% z nich, więc zdecydowaną większość chorych, których może dotyczyć omawiany problem, stanowią chorzy na hemofilię A.

Terapia pacjentów, którzy wytworzyli inhibitor, może przebiegać na dwa sposoby: omijając lub eliminując inhibitor. W terapii omijającej (ang. by-passing therapy) stosuje się rekombinowany aktywowany czynnik VII lub aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny.

Inhibitor można wyeliminować, doprowadzając do wytworzenia tolerancji immunologicznej – „immune tolerance therapy” (ITT) lub „immune tolerance induction” (ITI). Terapia polega na podawaniu wysokich dawek koncentratów czynników krzepnięcia aż do obniżenia miana przeciwciał i ich całkowitej eliminacji. W takiej sytuacji pacjent może być leczony dalej standardowymi dawkami czynników krzepnięcia

*Źródło: Analiza wstępna [4]*

### **Wpływ świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli, w tym zapadalność, chorobowość, umieralność lub śmiertelność.**

Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000, a hemofilię B – u 1 na 30 000 męskich noworodków. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30-50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.[11] W grudniu 2003 r. w polskim rejestrze chorych na hemofilię zarejestrowano 1953 chorych na hemofilię A, w tym ok. 60% z chorobą ciężką, i 316 chorych na hemofilię B, w tym 57% z chorobą ciężką (szacowany odsetek niedorejestrowania 27%).[12]

Dane Narodowego Centrum Krwi z lipca 2008 mówią o 425 chorych na hemofilię A do 18 r.ż., czyli kwalifikujących się do objęcia programem profilaktyki, i 92 chorych na hemofilię B w tym wieku, czyli kwalifikujących się do objęcia programem profilaktyki. Chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem jest 36 (i 1 chory na ciężką hemofilię B z inhibitorem).[4]

U około 10-15% chorych na hemofilię A i 1-3% chorych na hemofilię B w trakcie podawania czynników krzepnięcia pojawiają się przeciwciała (inhibitory). Zwykle dzieje się to wcześniej, po 10-20 dniach ekspozycji. Inhibitory w niskim mianie, <5 BU, są zwykle przejściowe mimo nieprzerwanego podawania czynników krzepnięcia; inhibitory w wysokim mianie ( $\geq 5$  BU) mają tendencję do utrzymywania się.[15]

### **Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia**

Objawy ciężkiej hemofilii pojawiają się u dzieci na przełomie 1. i 2. r.ż. Są to krwawienia do stawów (przede wszystkim łokciowych, kolanowych i skokowych), do mięśni, z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienia tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, śródczaszkowe, krwimocz, krwawienia pourazowe i po zabiegach operacyjnych. Krwawienia mogą być bezpośrednią przyczyną zwiększonej śmiertelności; krwawienia do stawów prowadzą z czasem do ich postępującego zwyrodnienia.[11]

Powikłaniami samej choroby są: przewlekłe zapalenia błony maziowej, artropatia hemofilowa i pseudoguzzy hemofilowe. Powikłaniami leczenia substytucyjnego są inhibitory cz. VIII lub cz. IX oraz zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi przez krew.[11]

Krwawienia zagrażające życiu lub związane z silnym bólem powinny być zawsze leczone w warunkach szpitalnych. Większość wylewów do stawów i mięśni może być leczona w warunkach domowych. W domu może być także prowadzona pierwotna, wtórna i krótkoterminowa profilaktyka.[11]

Przesłanką do podjęcia profilaktyki u chorych z ciężką hemofilią jest fakt, że chorzy z hemofilią lekką/umiarkowaną mają mniej krwawień dostawowych, co powoduje wolniejsze niszczenie stawów; utrzymywanie się aktywności czynników krzepnięcia ponad 1% normy redukuje liczbę krwawień i ogranicza zwyrodnienie stawów.[13] Profilaktyczne podawanie czynników krzepnięcia uznano za wskazane nawet wtedy, gdy aktywność czynników krzepnięcia nie jest stale utrzymywana na poziomie >1% normy.[15]


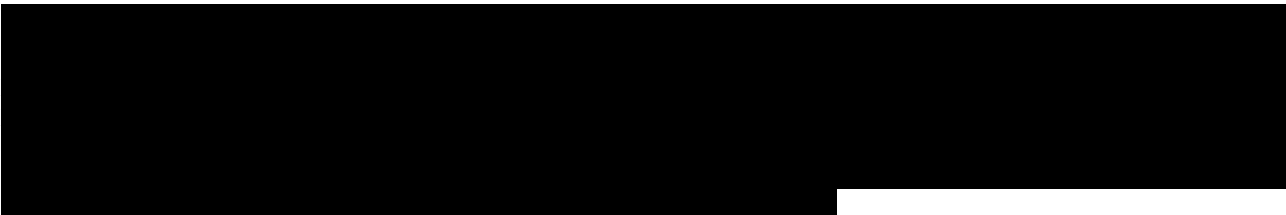
Szczegółowy opis kostnych i mięśniowych powikłań hemofilii można znaleźć w wytycznych Światowej Federacji ds. Hemofilii[15].

### 2.1.3. Opis świadczeń alternatywnych

<wskazać dostępność alternatywnego świadczenia opieki zdrowotnej, ew. interwencji najtańszej, najskuteczniejszej, rekomendowanej – z podaniem źródeł; opis jak dla świadczenia wnioskowanego; wg art. 31e ust. 2 pkt. 1>

Dostępne obecnie świadczenie gwarantowane „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”[4] wprowadzone zostało Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 30 sierpnia 2009. Świadczenie polega na podawaniu czynników krzepnięcia VIII albo IX dzieciom chorym na hemofilię A albo B (odpowiednio) ciężką (o poziomie aktywności czynników krzepnięcia  $\leq 1\%$  normy) i obejmuje okres od 1 dnia życia do 18 r.ż. chorego. Opis świadczenia rozbito na 2 moduły różniące się wielkością dawki czynników krzepnięcia: profilaktyka pierwotna i profilaktyka wtórna – po wystąpieniu wylewów do stawów. Udzielanie świadczenia kończy się z chwilą ukończenia przez chorego 18 r.ż. albo w przypadku stwierdzenia obecności inhibitora.

Porównanie zapisów dotychczasowego świadczenia[4] i świadczenia obecnie ocenianego[2,3] wykazało następujące różnice:

1. W świadczeniu ocenianym, poza modułami profilaktyki krwawień pierwotnej i wtórnej, dodano moduł wywoływania tolerancji immunologicznej u wszystkich chorych na hemofilię powikłaną nowo powstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem). Do modułu włączani są chorzy do 18 r.ż., którzy zostali uprzednio zakwalifikowani do programu [profilaktyki], u których po wejściu przedmiotowego programu w życie w 2010 r. wystąpiło powikłanie w postaci nowo powstałego krążącego antykoagulantu (inhibitora) w mianie powyżej 5 B.U. oraz [chorzy ... u których pojawił się inhibitor] o niskim mianie w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy (patrz też UWAGA na końcu rozdziału 2.1.3). Tak więc w przypadku pojawienia się nowo powstałego inhibitora chory nie kończy udziału w programie, jak to było dotychczas, ale może zostać zakwalifikowany przez Zespół Koordynujący do modułu wywoływania immunotolerancji, przy czym indywidualne dawkowanie ustala w tym przypadku Zespół Koordynujący. Indukcja immunotolerancji polega na podawaniu czynników krzepnięcia (np. tych samych co w profilaktyce) w wysokich dawkach, w celu przełamania oporności immunologicznej organizmu.
2. W świadczeniu ocenianym zamiast sztywno określonych dawek czynników krzepnięcia VIII i IX wprowadzono zakresy dawek, uelastyczniając sposób leczenia. I tak dawkowanie stosowane w pierwotnej profilaktyce krwawień zmieniono z 25 j cz. VIII/kg m.c. 2x/tydz. u dzieci do 2 r.ż. i 25 j cz. VIII/kg m.c. 3x/tydz. u po 2 r.ż. na 25-40 j cz. VIII/kg m.c. 2x/tydz. u dzieci do 2 r.ż. i 25-40 j cz. VIII/kg m.c. 2-3x/tydz. u po 2 r.ż., z zastrzeżeniem, że podawanie 2x/tydz. dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2x/tydz. z dobrym efektem. W przypadku hemofilii B dawkowanie zmieniono z 30 j cz. IX/kg m.c. 2x/tydz. na 25-50 j cz. IX/kg m.c. 2x/tydz. Dawkowanie w profilaktyce wtórnej zmieniono z 40 j cz. VIII/kg m.c. 2x/tydz. u dzieci do 2 r.ż. i 40 j cz. VIII/kg m.c. 3x/tydz. u po 2 r.ż. na 25-40 j cz. VIII/kg m.c. 2x/tydz. u dzieci do 2 r.ż. i 25-40 j cz. VIII/kg m.c. 3x/tydz. u po 2 r.ż. W przypadku hemofilii B dawkowanie zmieniono z 40 j cz. IX/kg m.c. 2x/tydz. na 25-50 j cz. IX/kg m.c. 2x/tydz. Dawkowanie przy zakładaniu centralnego dostępu żylnego pozostało niezmienione.
3. Wprowadzono zmiany w zestawie badań wykonywanych w kwalifikacji do leczenia i w monitorowaniu  
Zmieniono zasady organizacji udzielania świadczenia wprowadzając regionalne centra leczenia hemofilii (jedno na kilka województw) i centra lokalne (jedno na kilka powiatów),  

5. Dotychczas obowiązujący zapis świadczenia nie precyzuje rodzaju czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce krwawień (osoczopochodne czy rekombinowane). W opisie nowego, ocenianego świadczenia zawarto takie doprecyzowanie: chorzy leczeni dotychczas czynnikami osoczopochodnymi oraz leczeni w ramach profilaktyki wtórnej, a także potrzebujący osłony przy zakładaniu centralnego dostępu żylnego, otrzymują czynniki osoczopochodne. Chorzy nowo włączani do programu, którzy wcześniej nie otrzymywali czynników osoczopochodnych, leczeni są preparatami rekombinowanymi minimum II generacji.  




## 2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

<jeśli dotyczy; niezbędne zwłaszcza w przypadku świadczeń zawierających medyczne technologie lekowe>

### 2.2.1. Interwencje

<Zagadnienia rejestracyjne: centralna rejestracja w EMEA lub dopuszczenie do obrotu na terenie Polski, nr dopuszczenia, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, data przedłużenia pozwolenia; wskazania zarejestrowane z ChPL, wskazania, których dotyczy wnioski >

Oceniane świadczenie wiąże się ze stosowaniem technologii lekových: czynników krzepnięcia VIII (fVIII) i IX (fIX), przy czym dostępne preparaty czynników krzepnięcia można podzielić na dwie kategorie: preparaty osoczopochodne (pdfVIII i pdfIX) i rekombinowane (rfVIII i rfIX). Preparaty czynników krzepnięcia, zwłaszcza osoczopochodne, po raz pierwszy wytworzone na skalę przemysłową w 1968 r. (Hemofil), wytwarzane są obecnie przez wielu producentów, z wykorzystaniem różnorodnych technologii; podobne preparaty mają różne nazwy na różnych rynkach (EU, US, Australia), zmieniają się ich producenci. W tabeli 2.1 podjęto próbę zestawienia preparatów dostępnych w Polsce, Europie i Stanach Zjednoczonych. Aktualny zestaw preparatów czynników krzepnięcia można znaleźć w publikacji Światowej Federacji ds. Hemofilii: Brooker M. Registry of clotting factor concentrates. Eighth Edition, 2008 [http://www.wfih.org/2/docs/Publications/Treatment Products/Monographs/FF6 Registry 8th 2008.pdf](http://www.wfih.org/2/docs/Publications/Treatment%20Products/Monographs/FF6%20Registry%208th%202008.pdf).

**Tabela 1. Zestawienie dostępnych osoczopochodnych i rekombinowanych preparatów czynników krzepnięcia VIII i IX**

Nazwa handlowa preparatu	Podmiot odpowiedzialny	Rejestracja	Uwagi*
<b>Koncentraty osoczopochodnego czynnika krzepnięcia VIII</b>			
Alphanate (US)	Grifols	?	SD/DH, fVIII + fvW
Beriate P	ZLB Behring	URPL	pasteryzowany
Czynnik VIII (Metoda M)	Imed	&	wycofany (za URPL)
Emoclot	KEDRION	URPL	fVIII + f vW
FANHDI	Grifols S.A	URPL	SD/DH, fVIII + f vW
Haemate P (US)	CSL Behring	URPL	f VIII + f vW, pasteryzowany
Hemofil M (EU/US)	Baxter	&	wycofany (za URPL)
Immunate Baxter	Baxter	URPL	fVIII + f vW
Koate-DVI (US)	Bayer	?	SD/DH
Monarc-M	Baxter	?	produkcja zakończona w VIII.2008
Octanate	Octapharma	URPL	SD/DH, fVIII + f vW
Monoclote-P (US)	CSL Behring	?	pasteryzowany
Humate-P	Behring	?	fVIII + f vW
<b>Preparaty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII</b>			
Advate (US)	Baxter	EMEA	III gen, TR
Helixate	Aventis-Behring	?	I gen, wycofany (za[17])
Helixate FS (US)	CSL Behring	?	II gen, SU
Helixate NexGen	Bayer	EMEA	II gen, SD, HA-
Koate-HP	Bayer	&	wycofany (za URPL)
Kogenate (EU)	Bayer	?	I gen, wycofany (za [17])
Kogenate FS (EU/US)	Bayer	EMEA	II gen, SD, HA-, SU
Recombinat (EU)	Baxter	URPL	I gen, f VIII + f vW, wir., HA+
ReFacto (EU, US)	Wyeth	EMEA	II gen (usunięta domena B**), HA-, SD, SU
Xyntha (US)	Wyeth	?	III gen (usunięta domena B**), HA-, SD/NF, SU
ReFacto AF	Wyeth	EMEA	III gen (moroctocog alfa), dopuszczenie do obrotu przełom 2008/9
<b>Koncentraty osoczopochodnego czynnika krzepnięcia IX</b>			
Aimafix D.I.	Kediron	&	wycofany (za URPL)
Berinin P	ZLB Aventis Behring	URPL	
Immunine	Baxter	URPL	
Mononine (P?)	CSL Behring	URPL	UF
Nonafact	Sanquin	EMEA	
Octanine F	Octapharma	URPL	SD/NF

Nazwa handlowa preparatu	Podmiot odpowiedzialny	Rejestracja	Uwagi*
AlphaNine SD (US)	Grifols	?	SD/NF
<b>Preparaty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX</b>			
BeneFIX (EU/US)	Wyeth	EMA	III gen, HA-, NF, SU

\* informacja może być niepełna, podano informacje dostępne; \*\* usunięcie domeny B stabilizuje preparat; & – wg informacji z URPL z 30.04.2009 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce wygasło; EU/US – preparat zarejestrowany w Europie, Stanach Zjednoczonych; wir – produkowany bez użycia technologii zmierzających do usunięcia/inaktywacji wirusa; SD/NF/UF/DH – z wirusami usuniętymi/inaktywowanymi za pomocą rozpuszczalnika-detergentu/nanofiltracji/ultrafiltracji/suchego podgrzewania; HA +/- – stabilizowany/niestabilizowany ludzkimi albuminami; SU/TR – stabilizowany sacharozą/trehalozą.

W wytycznych Światowej Federacji ds. Hemofilii[15] przedstawiono 2 podstawowe cechy preparatu czynników krzepnięcia, związane z technologią ich wytwarzania:

- czystość produktu: stosunek zawartych w nim składników pożądaných, np. fVIII, do innych składników; czystość niska: 10 IU/mg protein, czystość bardzo wysoka >1000 IU/mg protein; zależy zarówno od procesów oczyszczania, jak i technik stabilizacji, gdy dodaje się białka stabilizujące; wyższa czystość produktu związana jest z wyższą ceną; niższa czystość produktu może się wiązać z powikłaniami terapii (uwaga: wg wytycznych brytyjskich[17] niewiele wskazuje na przewagę preparatów o wysokiej czystości – ok. 2000 IU/mg protein – nad preparatami o średniej czystości – 5 UI/mg protein)
- stopień inaktywacji/eliminacji wirusów (techniki: podgrzewanie/pasteryzowanie – może wyeliminować wirusy HIV, HAV, HCV, zastosowanie rozpuszczalnika i detergentu (solvent/detergent) nie dezaktywuje wirusów bezotoczkowych, jak HAV; ludzki parwirus B19 nie poddaje się technikom inaktywacji/eliminacji, podobnie jak priony (wariantowa choroba Creutzfeldta-Jakoba, vCJD)).

#### Produkty rekombinowane wg generacji[13,17,18]

- W zaleceniach brytyjskich[17] opisano proces produkcji preparatów rekombinowanych i możliwość wirusowego zakażenia linii komórkowych, jak i przeniesienia cząstek wirusów przez substancje stabilizujące. W zaleceniach amerykańskich[18] znajdujemy podsumowanie cech produktów rekombinowanych I-III generacji.
- *Produkty rekombinowane I generacji*: w podłożu do produkcji rfVIII I generacji – zatwierdzonych w początkach lat 90., Kogenate (Bayer) alias Helixate (Aventis-Behring) już niewytwarzane; Recombinate (Baxter) – występują ludzkie/zwierzęce białka osoczopochodne, są one też dodawane jako stabilizatory w końcowych produktach.
- *Produkty rekombinowane II generacji*: ludzkie/zwierzęce białka osoczopochodne występują jedynie w podłożu do produkcji, a nie w samych preparatach II generacji. Są to Kogenate Bayer/Kogenate FS (Bayer) alias Helixate NexGen/Helixate FS (Aventis-Behring, obecnie Bayer) i ReFacto (Wyeth).
- *Produkty rekombinowane III generacji*: ludzkie/zwierzęce białka osoczopochodne nie występują w ogóle w procesie produkcyjnym ani w preparatach III generacji. Są to rfVIII: Advate (Baxter), ReFacto AF (Wyeth), Xyntha (Wyeth) oraz rfIX: BeneFIX (Baxter)

#### 2.2.2. Komparatory

<opisać j.w.>

Raport nie dotyczy analizy porównującej określoną interwencję z komparatorem.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

<Wskazanie dowodów naukowych wg art. 31g ust. 2 pkt. 3 albo art. 31g ust. 2 pkt. 4>

#### 3.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

<na podstawie art. 31g ust. 2 pkt. 3a>

##### 3.1.1. Metodologia oceny

<opisać metodologię oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa: 1) ocena dostarczonych analiz HTA (w tym dane z wcześniej wykonanej analizy weryfikacyjnej); 2) odszukano i zanalizowano dostępne dowody naukowe pierwotne i wtórne; 3) odszukano i zanalizowano dostępne dowody naukowe wtórne (wyjaśnić, dlaczego oparto się na dowodach wtórnych); 4) niedostępność dowodów naukowych w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stwierdzona w przeglądzie systematycznym; 5) brak możliwości wykonania przeglądu systematycznego, np. ze względu na charakter problemu decyzyjnego (podać cechy problemu decyzyjnego nie pozwalające na wykonanie przeglądu systematycznego)>

Ocena świadczenia nie jest problemem jednolitym z punktu widzenia procesu oceny technologii medycznych (HTA) (brak możliwości sformułowania PICO), wiąże się z szeregiem ocenianych podzagadnień (patrz 2.1.3 – różnice między świadczeniem nowo ocenianym a dotychczasowym):

- Ad.1. Dodanie modułu wywoływania tolerancji immunologicznej – zagadnienie to było przedmiotem analizy minimalizacji kosztów, na podstawie której Rada Konsultacyjna wydała opinię w lutym 2009, co obecnie zostanie przywołane. Odnaleziono też opublikowaną jedną aktualną analizę kosztów użyteczności.
- Ad.2. Uelastycznienie dawek – w rozdziale 4.1. przedstawione zostaną zalecenia zagraniczne dotyczące dawek rekomendowanych w profilaktyce krwawień.
- Ad.3. Zmiany w zestawie badań wykonywanych w kwalifikacji do leczenia i w monitorowaniu podlegają ocenie ekspertów klinicznych; ██████████ zaakceptował opis świadczenia.[23]
- Ad.4. Zalecenia co do zasad organizacji udzielania świadczenia zawarte w wytycznych zagranicznych przedstawiono w rozdziale 4.1.
- Ad.5. Kwestie rodzaju stosowanych preparatów czynników krzepnięcia (osoczopochodne vs rekombinowane) mogą być ocenione za pomocą metodologii HTA, co wymaga wykonania pełnych analiz HTA. Analizy takie zostały przez Ministra Zdrowia zlecone Agencji pismem z 27.04.2009 (pismo bez sygnatury). Dotychczas wykonano przegląd systematyczny w bazach PubMed, Embase i bibliotece Cochrane, w którym odnaleziono łącznie 1452 artykuły, z czego na podstawie abstraktów wytypowano 284 artykuły do przejrzenia wersji pełnotekstowej. Przegląd tych artykułów oraz ich spisów piśmiennictwa pozwolił wytypować ok. 50 pozycji do analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa. Publikacje z badań klinicznych dotyczą zwykle konkretnych produktów, na ogół relacjonują badania bez grupy kontrolnej, zdarzają się porównania do preparatu obecnie już niestosowanego, wiele jest badań obserwacyjnych, co istotnie utrudnia porównanie czynników osoczopochodnych i czynników rekombinowanych jako grup leków. Ponieważ prace nie są jeszcze zakończone, nie jest możliwe pełne porównanie efektywności klinicznej czynników krzepnięcia osoczopochodnych i rekombinowanych. Informacje przedstawiane poniżej nie pochodzą więc z pełnego przeglądu systematycznego, a z odnalezionych dowodów wtórnych, zwłaszcza opracowanych w oparciu o dowody naukowe wytycznych. W szczególności istotne są tu całkowicie zgodne z zasadami HTA rekomendacje australijskie[13] – patrz 4.1.

##### 3.1.2. Skuteczność kliniczna

<jeśli możliwe pełne wyszukiwanie: sformułowanie PICO, wymienić przeszukane źródła dowodów naukowych; w razie raportu na bazie pierwotnych lub wtórnych dowodów naukowych – tabela z zestawieniem dowodów, tabela z jakościowym albo ilościowym, jeśli jest wykonalne, zestawieniem wyników>

Nie wykonano przeglądu systematycznego.

##### 3.1.3. Bezpieczeństwo

<jeśli możliwe pełne wyszukiwanie: tabela z zestawieniem jakościowym danych nt. bezpieczeństwa z odnalezionych badań pierwotnych, wtórnych, ChPL, innych źródeł jak alerty URPL, FDA, EMA>

Nie wykonano przeglądu systematycznego.

### 3.1.4. Inne odnalezione informacje

<wykorzystać odnalezione informacje niebędące dowodami naukowymi w przypadku niedostępności dowodów naukowych albo braku możliwości wykonania przeglądu systematycznego>

#### 3.1.4.1. Skuteczność kliniczna

Preparaty czynników krzepnięcia, zwłaszcza osoczipochodne, wytwarzane są przez wielu producentów, często lokalnie (co – przy założeniu zachowania norm jakości procesu produkcyjnego – ma tę zaletę, że wytwarzanie preparatów z mniejszej puli krwi ogranicza rozprzestrzenianie się czynników zakaźnych). Stworzono wiele różnych technologii wytwarzania i stabilizacji produktów, a także oczyszczania/unieczynniania czynników zakaźnych, preparaty występują pod różnymi nazwami na różnych rynkach (EU, US, Australia), zmieniają się podmioty odpowiedzialne.

W poszukiwaniu wtórnych dowodów i wytycznych klinicznych przeszukano strony Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, European Association for Haemophilia and associated disorders (EHAD), National Hemophilia Foundation (USA), National Blood Authority (Australia), United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC), Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, PubMed (ograniczenie do wytycznych klinicznych) oraz czasopism: Haemophilia, Blood, European Journal of Haematology, British Journal of Haematology. Przeszukano też strony agencji HTA w poszukiwaniu zaleceń dotyczących refundacji oraz linków do stron specjalistycznych organizacji medycznych. Słowa kluczowe: (haemophilia OR hemophilia) AND prophylaxis. Należy zwrócić uwagę, że kwestiami właściwego leczenia i profilaktyki hemofilii oraz ich finansowania zajmują się specjaliści zrzeszeni w wyspecjalizowanych organizacjach raczej niż agencje HTA.

Kwestie różnic w skuteczności klinicznej czynników osoczipochodnych i rekombinowanych w profilaktyce, jak i w leczeniu ostrych epizodów krwawień nie stanowią obecnie przedmiotu kontrowersji – ich skuteczność oceniana klinicznymi punktami końcowymi jest porównywalna, choć niektóre porównania wskazują na pewną przewagę jednych preparatów nad innymi, gdy efektywność mierzona jest wskaźnikami laboratoryjnymi (np. fVIII o pełnej długości łańcucha vs z usuniętą domeną B – za [13] str. 79). Do kwestii efektywności klinicznej odnoszą się wytyczne brytyjskie[17 i wersje poprzednie], powołując się na EMEA[19,21], która zaleca ocenę efektywności klinicznej nowych produktów na podstawie badań włączających co najmniej 50 wcześniej leczonych chorych (PTPs) – czyli na stosunkowo nielicznych grupach chorych. Podkreślono też, że niewiele badań porównywało bezpośrednio kliniczną efektywność produktów, a wobec wysokiej efektywności obecnie stosowanych preparatów wykazanie wyższości (superiority) było by niezwykle trudne. W wytycznych zalecane jest stosowanie produktów licencjonowanych raczej niż nieposiadających licencji oraz stosowanie produktów zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami.

Szczegółowe zestawienie dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej i możliwych porównań preparatów w tym zakresie zawierają wytyczne australijskie[13] z 2006 r. – najrzetelniej udokumentowane pośród odnalezionych zaleceń. Rozpatrują one oddzielnie efektywność różnego rodzaju produktów w leczeniu ostrych epizodów krwawień, oddzielnie w profilaktyce, w podgrupach chorych na hemofilię A i B, bez/z inhibitorami. Odnoszą się w większości do powszechnie dostępnych w Australii czynników rekombinowanych. Ten dokładny przegląd badań klinicznych uświadamia, że mimo niepodważalnej przewagi stosowania czynników nad niestosowaniem i profilaktyki nad leczeniem na żądanie, brak szczegółowych danych pozwalających rzetelnie i na podstawie klinicznych punktów końcowych (a nie surogatów) porównać grupy preparatów lub poszczególne preparaty między sobą.

Wszystkie odnalezione rekomendacje uznają wyższość profilaktyki nad leczeniem na żądanie[11,13-18], przyznając, że jest ona droga. Wymieniają profilaktykę pierwotną i wtórną, zalecają podobne jak w projekcie programu dawki[11,13,15,17,19] (choć niektóre dokumenty podkreślają wielość stosowanych sposobów dawkowania). Wytyczne europejskie i kanadyjskie[13,14], które najdokładniej opisują organizacyjne aspekty leczenia, w tym profilaktyki hemofilii, są zbieżne z zapisami ocenianego świadczenia.

Oddzielną kwestię stanowi efektywność protokołów indukcji immunotolerancji (immune tolerance therapy – ITT). W analizie wstępnej przygotowanej w Agencji w grudniu 2008 roku[5,7] stwierdzono (za Wright J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. Haemophilia 2003;9:436–463): „Najbardziej efektywnym postępowaniem była terapia ITT zgodna z protokołem Bonn, dająca 78,6% (95%CI 71,4-85,1%) szans na eliminację inhibitora, ale wymagająca wielokrotnie większych dawek czynników krzepnięcia, a przez to bardzo kosztowna. Terapia „low-dose” charakteryzowała się mniejszą efektywnością, prawdopodobieństwo eradykacji 67,3% (95%CI 58,4-76,2%), ale wymagała trzykrotnie niższych dawek czynników krzepnięcia, przez to była tańsza.” „Na podstawie Międzynarodowego Rejestru, heterogenicznego pod względem dawek, zbierającego głównie dane ludzi młodych (70% <20 r.), ogólna efektywność terapii wyniosła 48,7% (95%CI 42,6-52,7%).”

Kwestie porównania czynników osoczipochodnych vs rekombinowanych obracają się obecnie wokół zagadnień bezpieczeństwa (patrz niżej) raczej niż efektywności. Przegląd wytycznych światowych prowadzi do następujących wniosków:

- wytyczne brytyjskie[17] zalecają użycie produktów rekombinowanych raczej niż osoczo pochodnych, zwłaszcza u chorych wcześniej nieleczonych, jednak nadają temu zaleceniu rangę: level IV, grade C (najniższy możliwy – opinia ekspertów).
- wytyczne australijskie[13], stanowiące najrzetelniej udokumentowany zbiór rekomendacji, zestawiają szczegółowo wyniki poszczególnych badań. Badanie wtórne (metaanaliza, badanie pośredniej wiarygodności ze względu na dużą heterogeniczność włączonych badań) porównywało preparaty zawierające czynniki krzepnięcia o łańcuchach pełnej długości, osoczo pochodne i rekombinowane, z preparatami z usuniętą domeną B (BDD) i wykazało przewagę tych pierwszych, mierzoną częstością krwawień przełamujących profilaktykę (publikacja z 2003 r.). Badanie o wysokiej wiarygodności wykazywało przewagę pdFIX nad rFIX w zakresie laboratoryjnych punktów końcowych mierzonych po pojedynczej infuzji. Tak więc dostępne dane są ograniczone (należy zaktualizować stan wiedzy od 2006 r., gdy wytyczne były przygotowywane).
- nie jest dziś prawdopodobnie możliwe wykazanie przewagi efektywności czynników osoczo pochodnych bądź rekombinowanych; obecne zalecenia wynikają przede wszystkim z kwestii bezpieczeństwa.

### 3.1.4.2. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania produktów czynników krzepnięcia można rozpatrywać w aspektach:

1. Przenoszenia czynników zakaźnych
2. Potencjału wywoływania immunooporności (inhibitorów)
3. Potencjału wywoływania powikłań zakrzepowych, co dotyczy w większości produktów stosowanych w innych niż hemofilia A i B skazach krwotocznych i nie będzie tu omawiane

#### Ad. 1. Przenoszenie czynników zakaźnych

Trudne doświadczenia z czynnikami osoczo pochodnymi, które w przeszłości stały się źródłem masowych zakażeń HIV, HBV i HCV, spowodowały podjęcie działań modyfikujących procesy produkcyjne w kierunku eliminacji/inaktywacji wirusów przenoszonych przez krew.

Działaniami w celu zwiększenia bezpieczeństwa produktów osoczo pochodnych są[17]:

- dobór i badania dawców w celu wyeliminowania potencjalnie zakażonych (np. rezygnacja z dawców pochodzenia brytyjskiego z uwagi na możliwość przenoszenia prionów, badania dawców w kierunku zakażenia HIV1 i HIV2, HBV, HCV), jak również ograniczenie puli krwi do wytworzenia jednej serii produktu (zalecane nie więcej niż 15000 dawców)
- separacja na etapie frakcjonowania, testowanie w kierunku znanych czynników zakaźnych
- metody eliminacji/inaktywacji wirusów z użyciem ciepła (na sucho, na mokro – pasteryzacja, pod ciśnieniem), rozpuszczalnika-detergentu (nieskuteczne wobec wirusów bezotoczkowych), różnego rodzaju filtracji (ultrafiltracja, nanofiltracja). Wg zaleceń EMEA[19] dwie uzupełniające się metody eliminacji/inaktywacji wirusów powinny być użyte w procesie produkcyjnym, w tym jedna nakierowana na wirusy bezotoczkowe.

Od czasu wprowadzenia metod cieplnych i z użyciem rozpuszczalnika-detergentu nie zanotowano u leczonych zakażeń HIV i tylko nieliczne zakażenia HBV i HCV. Mimo tych działań, nie każdego rodzaju czynniki zakaźne udaje się całkowicie wyeliminować (np. zdarza się przetrwanie wirusów bezotoczkowych HAV, parwowirusa B19 i prionów); istnieje też obawa co do przenoszenia nieznanych jeszcze czynników zakaźnych – choć nie zanotowano przypadków klasycznej choroby Creutzfeldta-Jakoba, istnieje podejrzenie możliwości przeniesienia bardziej zjadliwego czynnika vCJD (choć zanotowane w praktyce 4 przypadki przeniesienia wystąpiły po transfuzji krwi pełnej, a nie preparatów osoczo pochodnych). Badania kliniczne nowowprowadzanych na rynek produktów są wykonywane na stosunkowo nielicznych grupach chorych, a więc istotne dane nt. bezpieczeństwa zbierane są dopiero na etapie postmarketingowej obserwacji (farmacovigilance).[17]

W efekcie powyższych rozważań wytyczne brytyjskie[17] zalecają użycie produktów rekombinowanych, zwłaszcza u chorych wcześniej nieleczonych, jednak nadają temu zaleceniu rangę: level IV, grade C (najniższy możliwy – opinia ekspertów). Zalecenia tego typu wynikają przede wszystkim z obawy przed nieznanymi dziś czynnikami zakaźnymi.

#### Ad. 2. Potencjał indukowania oporności immunologicznej

Wg EMEA[19] inhibitory przeciwko fVIII rozwijają się u ok. 30% wcześniej nieleczonych chorych (previously untreated patients, PUPs) z ciężką hemofilią A, zwykle podczas pierwszych 100 dni ekspozycji, i w ok. 1/3 przypadków samoistnie ustępują mimo kontynuacji leczenia. Wystąpienie inhibitorów determinowane jest cechami osobniczymi, w tym swoistą mutacją genu fVIII, ale może też wynikać z cech produktu (np. nasilone wytwarzanie inhibitorów we wczesnych latach 90. po wprowadzeniu nowej metody inaktywacji wirusów). W 2006 r. odbyło się forum ekspertów (z



EU, US, Japonii, Kanady, ISTH, WHO, organizacji pacjentów i przemysłu), które ustaliło zasady zbierania danych klinicznych nt. immunogenności produktów rekombinowanych i osoczopochodnych. Stwierdzono, że przy porównaniu immunogenności właściwe są wyniki zmierzone u chorych wcześniej leczonych (previously treated patients, PTPs), choć badania wśród PUPsów powinny być też wykonywane (nie w celu porównań). Zdaniem EMEA brak dziś wystarczających danych, by porównać immunogenność poszczególnych rfVIII.

Wg EMEA[21] kwestia powstawania inhibitorów przeciwko FIX jest mniej dokładnie zbadana. Potrzebne są badania w różnych grupach wiekowych, zwłaszcza u dzieci <6 r.ż. i u PUPsów. Wg [17] inhibitory rozwija 1-3% chorych po średnio 11 (zakres 2-180) dniach ekspozycji. U 50% chorych rozwój inhibitorów wiąże się z reakcją anafilaktyczną i nasiloną alergią, a więc pierwsze podania produktu powinny odbywać się w warunkach szpitalnych.

Porównanie potencjału indukcji inhibitorów różnego rodzaju preparatów jest trudne. Wg autorów zaleceń brytyjskich[17] w badaniu porównującym pdfVIII z dodatkiem vWf vs rfVIII ten drugi stwarzał większe – choć statystycznie nieistotnie – ryzyko rozwoju inhibitora. W innym badaniu wykazano podobne ryzyko dla preparatów osoczopochodnych i rekombinowanych, choć nawroty immunooporności w niewielkim mianie były większe przy zamianie produktów z grupy rfVIII niż pdfVIII. Różnice, związane z cechami osobniczymi chorego, mogą wystąpić w przypadku konkretnych preparatów, co nakłada konieczność monitorowania chorego, u którego zmieniono preparat czynnika krzepnięcia. Choć pewne dane sugerują, że dodatek vWf do pdfVIII powoduje, że preparat ma zwiększoną skuteczność indukowania immunotolerancji (ITT), potrzeba w tej kwestii więcej wiarygodnych danych.

### 3.2. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*<na podstawie art. 31g ust. 2 pkt. 3b>*

#### 3.2.1. Metodologia oceny

*<opisać metodologię oceny kosztowej efektywności: 1) ocena dostarczonych analiz HTA (w tym dane z wcześniej wykonanej analizy weryfikacyjnej); 2) odszukano dostępne dowody naukowe pozwalające na wykonanie analizy ekonomicznej i wykonano analizę; 3) odszukano i zanalizowano dostępne dowody naukowe wtórne (podać przyczynę niewykonania pełnej analizy); 4) niedostępność dowodów naukowych w zakresie oceny kosztowej efektywności stwierdzona w przeglądzie systematycznym; 5) brak możliwości wykonania przeglądu systematycznego, np. z ze względu na sformułowanie problemu decyzyjnego (podać cechy problemu decyzyjnego nie pozwalające na wykonanie przeglądu systematycznego)>*

Tryb przygotowania raportu nie pozwolił na wykonanie poprawnego przeglądu systematycznego, przedstawiane tu dane mogą więc okazać się wybiórcze. Przedstawiona zostanie odnaleziona analiza kosztów-efektywności profilaktyki krwawień w hemofilii dla systemu brytyjskiego[22] z 2009 r. oraz wnioski z wykonanej w AOTM analizy wstępnej[5,7], w ramach której przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla różnych protokołów indukcji immunotolerancji (ITT – moduł wywoływania immunotolerancji w ocenianym świadczeniu).

#### 3.2.2. Efektywność kosztowa

*<jeśli możliwe pełne wyszukiwanie: sformułowanie PICO (ew. stwierdzenie o oparciu części klinicznej analizy na dowodach i wynikach oceny efektywności klinicznej z 3.1.2), wymienić przeszukane źródła dowodów naukowych; w razie wykonania analizy ekonomicznej – opis analizy i jej wyników, w tym analiz wrażliwości; w razie oparcia się na opracowaniach wtórnych – tabela z zestawieniem dowodów i ich wiarygodności i wyników; w razie odszukania zagranicznych analiz ekonomicznych – omówić możliwość ich przełożenia na warunki polskie>*

Nie wykonano pełnej analizy ekonomicznej.

#### 3.2.3. Inne odnalezione informacje

*<wykorzystać w przypadku niedostępności dowodów naukowych albo braku możliwości wykonania pełnej analizy ekonomicznej (wyjaśnić)>*

**Analiza kosztów-efektywności profilaktyki krwawień w hemofilii A** wykonana dla systemu brytyjskiego[22] pochodzi z 2009 r. i stanowi aktualizację analizy wcześniejszej (2002 r.), uzasadnioną ze względu na postęp metod analitycznych (zmiana przyjętych współczynników dyskontowania, uaktualnione rozkłady parametrów niepewnych, szacowanie parametru expected value of perfect information, EVPI). Analiza została sfinansowana przez firmę Baxter, autor zgłosił brak konfliktu interesów. Analiza zakłada stosowanie profilaktyki przez całe życie chorego, 70-letni horyzont czasowy, perspektywę NHS, ocenę efektów w QALY, dyskontowanie kosztów i efektów 3,5% (poprzednio 6%). Poprzednio wyliczono ICUR na 46 500 £, obecnie osiągnięto wynik analizy podstawowej **ICUR=38 000 £** (koszty leczenia na życzenie: 644 000 £, koszty profilaktyki: 858 000 £, QALY przy leczeniu na życzenie: 13,95, QALY przy

profilaktyce: 19,58). Szansa, że terapia będzie kosztowo efektywna przy progu 30 000 £, wynosi **13%**. Największy wpływ na wynik ma oczywiście cena czynnika: zredukowanie jej z 0,325£/IU do 0,20£/IU pozwala uzyskać 99% szans na kosztową efektywność przy progu 30 000 £.

**Analiza minimalizacji kosztów dla różnych protokołów ITT**[5,7], wykonana w AOTM w 2008 r. obejmowała populację pacjentów z ciężką hemofilią typu A powikłaną inhibitorem, w wieku do 18 lat (ze względu na brak danych wejściowych nie uwzględniono chorych na hemofilię B) i porównywała dwie strategie terapeutyczne: eradykacja inhibitora (ITT) i powrót do profilaktycznego podawania fVIII vs. terapia omijająca za pomocą fVIIa lub aPCC. Dane nt. efektywności trzech rozważanych protokołów odczulania, uszeregowanych w kolejności zmniejszających się dawek czynników krzepnięcia: z Bonn, z Malmö (nie mylić z protokołem profilaktyki) i holenderskiego (low dose), pobrano z dostępnych publikacji. Uwzględnione koszty dotyczyły jedynych refundowanych w 2008 r. w Polsce preparatów osoczo pochodnych. Wyniki analizy podstawowej (ITT rozpoczęta w 2 r.ż., dawka w profilaktyce 25/40 U/kg m.c. po 50%, całkowite koszty leczenia 1 chorego do 18 r.ż.) sugerują, że zastosowanie protokołu z Bonn podnosi koszty leczenia o ok. 760 tys. zł, natomiast protokołu niskodawkowego może je obniżyć o ok. 550 tys. zł. Jednokierunkowe analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków. Badając, kiedy należy rozpocząć ITT protokołem niskodawkowym, by nadal utrzymać kosztowo-efektywnościową dominację tego sposobu leczenia, stwierdzono, że powinno to nastąpić najpóźniej między 6 i 7 r.ż.

Wyniki te skłoniły Radę Konsultacyjną do wydania następującej opinii[9]: „Indukcja immunotolerancji metodą „low-dose” rozpoczęta przed 6-7 rokiem życia, jest tańsza od leczenia doraźnego preparatami omijającymi i jest zarazem najbardziej opłacalną terapią w horyzoncie do 18 roku życia. Wcześniejsze rozpoczęcie terapii oraz wydłużenie horyzontu czasowego analizy poza 18 rok życia wiąże się z rosnącymi oszczędnościami płatnika w porównaniu do leczenia doraźnego preparatami omijającymi.”

### 3.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

*<skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, na podstawie art. 31g ust. 2 pkt. 3c>*

#### 3.3.1. Metodologia oceny

*<opisać metodologię oceny skutków finansowych: 1) ocena dostarczonych analiz HTA (w tym dane z wcześniej wykonanej analizy weryfikacyjnej); 2) wykonano własną analizę wpływu na budżet; 3) uzyskano dane finansowe z NFZ oparte na analizie wpływu na budżet; jeśli nie zachodzi żaden z przypadków – napisać „nie dotyczy”>*

Skutki finansowe wdrożenia ocenianego świadczenia zdrowotnego zostały oszacowane przez NFZ.

#### 3.3.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

*<jeśli możliwe wykonanie analizy wpływu na budżet albo dostępna analiza wpływu na budżet – opisać założenia i wyniki>*

Nie wykonano pełnej analizy wpływu refundacji na system ochrony zdrowia.

#### 3.3.3. Inne odnalezione informacje

*<wykorzystać w przypadku niedostępności albo braku możliwości wykonania analizy wpływu na budżet, np. w przypadku przedstawiania danych dostarczonych przez NFZ nieopartych na analizie wpływu na budżet>*

[Redacted content]





### 3.4. Skutki społeczne, prawne i etyczne

*<Skutki organizacyjne dla opieki zdrowotnej usunięcia, zmniejszenia finansowania danego świadczenia, implikacje etyczne i prawne, – jeśli dotyczy to ocenianego świadczenia; n.p: Jakie są korzyści i ryzyko dla pacjentów usunięcia, zmiany finansowania, zmiany organizacji udzielania danego świadczenia? Jaki jest wpływ usunięcia, zmiany finansowania, zmiany sposobu udzielania świadczenia na sprawiedliwość oraz równy dostęp do opieki zdrowotnej? Czy nie spowoduje to dyskryminacji określonych grup pacjentów? Jakie zmiany to spowoduje w jakości opieki zdrowotnej?>*

Kwestie właściwej opieki medycznej nad chorymi z hemofilią A i B rozważane są dziś przez organizacje o zasięgu światowym (WHF), kontynentalnym (EHAD) i lokalnym/krajowym. Zalecenia te, zgodne w większości zapisów, podkreślają aspekty społeczne i etyczne właściwego i powszechnego zaopatrzenia chorych w czynniki krzepnięcia. Dostrzegając jedną problem kosztowności terapii, zalecenia o większym zasięgu starają się nie narzucać rodzaju stosowanych preparatów, pozostawiając te decyzje do zorganizowania na poziomie lokalnym, dbając jedynie o zachowanie zasad dobrej praktyki w procesach produkcji koncentratów czynników krzepnięcia.

Terapia substytucyjna, w tym profilaktyka krwawień, ma istotny wpływ na kwestie społeczne, w tym jakość i długość życia chorych. Rozpoczęcie profilaktyki krwawień u małych dzieci daje im lepsze widoki na zachowanie zdrowia i sprawności fizycznej, wiąże się jednak z kwestiami takimi jak założenie i utrzymanie portów naczyniowych czy rozwój inhibitorów. Z uwagi na złożoność problemów, na jakie napotykać chorzy i ich rodziny, oprócz zapewnienia wszechstronnej opieki medycznej należy zapewnić chorym i ich rodzinom edukację i możliwość współuczestniczenia w podejmowaniu decyzji leczniczych.

Właściwa organizacja opieki na chorymi z hemofilią wymaga, w myśl wytycznych europejskich[14], współpracy środowisk lekarskich, decydentów i organizacji pacjentów.

## 4. Wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowania

### 4.1. Wytyczne praktyki klinicznej

<zgodnie z art. 31g ust. 2 pkt. 4; przedstawić przeszukane źródła, przedstawić odszukane wytyczne kliniczne i wnioski z nich płynące albo wskazać na niedostępność, albo uzasadnić niemożność uzyskania wytycznych klinicznych>

Odnaleziono **polskie zalecenia** postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia[11]. Zalecenia te nie spełniają kryteriów pozwalających zaklasyfikować je jako wytyczne kliniczne (brak opisu metodologii tworzenia, brak oceny jakości i stopnia wiarygodności wykorzystanych dowodów), są prezentacją opinii ekspertów, niemniej, zdaniem autorów, są pierwszym obszernym omówieniem tych zagadnień w piśmiennictwie polskim. W ramach deklaracji potencjalnego konfliktu interesów autorzy ujawnili współpracę z większością światowych producentów czynników krzepnięcia.

Odnosząc się do rozpoznawania hemofilii, w zaleceniach zwrócono uwagę, że o ile rozpoznanie hemofilii A u noworodków jest w pełni uprawnione (aktywność fVIII u noworodków porównywalna z aktywnością u dorosłych), w przypadku hemofilii B dokładne rozpoznanie jest możliwe dopiero po 6 miesiącu życia (aktywność fIX u noworodków naturalnie zmniejszona w porównaniu z aktywnością u dorosłych). Zalecenia nie opisują badań przesiewowych tak dokładnie, jak w projekcie programu terapeutycznego.

Zalecenia wymieniają profilaktykę pierwotną i wtórną i – pośród innych schematów – podają sposób dawkowania czynników krzepnięcia w protokole szwedzkim (Malmö): fVIII 25-40 jm/kg m.c. 2-3x/tydz., fIX 25-50 jm/kg m.c. 2-3x/tydz. Dobór dawki powinien się odbywać na podstawie efektów klinicznych (epizody krwawień) a nie pomiaru aktywności czynnika. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią A lub B należy dążyć do zastosowania profilaktyki pierwotnej, co najmniej do 18 r.ż., choć u części pacjentów zaprzestanie profilaktycznego stosowania cz. VIII lub cz. IX nie będzie możliwe z powodu nawracających krwawień. U każdego pacjenta z ciężką hemofilią, który przeżył krwawienie zagrażające życiu, należy rozważyć bezterminową wtórną profilaktykę. Nowoczesne leczenie hemofilii opiera się na terapii domowej.

W kwestii wyboru rodzaju czynnika krzepnięcia stwierdzono: „Ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych (także dotąd nieopisanych) przez koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia w porównaniu do koncentratów osoczo pochodnych, sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych, zwłaszcza u dzieci oraz wszystkich pacjentów niezakażonych HCV, HBV, HIV. W wybranych przypadkach hemofilii A bardziej korzystne może być stosowanie koncentratów cz. VIII zawierających czynnik von Willebranda (osoczo pochodny – przyp. analityka).”

Odnaleziono **wytyczne europejskie**[14] z 2008 r. Autorzy - European Association for Haemophilia and associated disorders (EHAD) – zgłosili brak konfliktu interesów. Dokument formułuje zalecenia kompleksowego postępowania u chorych z hemofilią do zaimplementowania na terenie Europy, opierając się na dowodach naukowych oraz wytycznych krajowych. Cytowane wytyczne lokalne pochodzą z EMEA, Niemiec (jęz. niemiecki), Węgier (jęz. węgierski), Włoch (Gringeri A et al. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2005;11(6):611–9), Holandii (Mauser-Bunschoten E.P. et al. Treatment protocols in the Netherlands. Haemophilia 1998;4(4):428–9; Mauser-Bunschoten et al. Product choice and haemophilia treatment in the Netherlands. Haemophilia 2001;7(1):96–8), Szwecji (Sweden Berntorp E. Guidelines on treatment of haemophilia in Sweden. Haemophilia 1998; 4(4):425–6), Szwajcarii (jęz. niemiecki i francuski, L'Association Suisse des Hémophiles; na stronie towarzystwa [http://www.shg.ch/content\\_fr.php?MAIN\\_RUB\\_ID=119](http://www.shg.ch/content_fr.php?MAIN_RUB_ID=119) szczegółowe informacje nt. hemofilii w Szwajcarii), Zjednoczonego Królestwa (UKHCDO. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. Haemophilia 2003;9:1–23). Wytyczne można podsumować następująco (każda wskazówka udokumentowana piśmiennictwem, w tym wynikami badań naukowych):

1. W każdym państwie powinna istnieć ogólnokrajowa organizacja odpowiedzialna za opiekę na chorymi na hemofilię.
2. W każdym państwie ogólnokrajowa organizacja powinna zorganizować narodowy rejestr chorych na hemofilię.
3. W każdym państwie należy zorganizować sieć ośrodków leczenia hemofilii (Comprehensive Care Centers i Haemophilia Care Centers) zapewniających całościową opiekę i leczenie.
4. Należy ustalić mechanizmy partnerstwa organizacji medycznych, organizacji pacjentów i decydentów.
5. Chorzy muszą mieć dostęp do bezpiecznych i skutecznych terapii.

6. Należy zorganizować leczenie w warunkach domowych, w tym dostawy domowe.
7. Należy zapewnić chorym profilaktykę, która ogranicza niepełnosprawność i podnosi jakość życia.
8. Chorym należy zapewnić dostęp do opieki specjalistycznej i niezwłocznego dostępu do leczenia w przypadkach nagłych.
9. Chorym należy zapewnić możliwość indukcji immunotolerancji w przypadkach medycznie uzasadnionych.
10. Chorym należy zapewnić edukację, a pracownikom medycznym szkolenia.

Zalecenia dotyczące organizacji udzielania świadczenia znalazły odbicie w projekcie rozporządzenia. Wytyczne europejskie nie wskazują, jaki rodzaj czynników krzepnięcia powinien być stosowany (osoczo pochodne czy rekombinowane), rejestrują natomiast dwa fakty:

- W krajach, gdzie zaopatrzenie w czynniki jest niedostateczne, większość chorych na hemofilię umiera z powodu krwawień, natomiast tam, gdzie zaopatrzenie jest wystarczające – z powodu nowotworów albo zakażeń (AIDS).
- Choć rozwinięto metody oczyszczania/unieczynnienia wirusów i zakażenia HIV i HBV już chorym nie grożą, nie ma w pełni skutecznych metod eliminacji parwowirusa B19 i prionów (vCJD); mogą też istnieć nieznanne jeszcze wirusy rozprzestrzeniane za pośrednictwem preparatów krwiopochodnych.

Odnaleziono rekomendacje amerykańskie[18], uaktualnione w marcu 2009. W rekomendacjach zacytowano publikacje, w tym z badań klinicznych, nie opisano jednak sposobu ich pozyskania (przegląd systematyczny), a ich zbiorowy autor – Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) – powołuje się raczej na doświadczenie zasiadających w nim ekspertów niż na metodologię HTA. W dokumencie nie ma mowy o potencjalnym konflikcie interesów, jednak poszczególni członkowie MASAC są znani jako autorzy publikacji z badań sponsorowanych przez producentów poszczególnych czynników krzepnięcia. Rekomendacje podzielone są na trzy części: dla lekarzy, dla producentów i dla FDA.

W rekomendacjach przedstawiono charakterystykę poszczególnych grup czynników. I tak:

- rekombinowane fVIII i FIX: ludzkie/zwierzęce białka osoczo pochodne występują zarówno w podłożu do produkcji, jak i w końcowych produktach rFVIII I generacji, jedynie w podłożu do produkcji, a nie w samych preparatach II generacji i nie występują w ogóle w procesie produkcyjnym ani w preparatach III generacji; jedyny rFIX jest preparatem III generacji (stabilizowanym sacharozą). Ryzyko zanieczyszczenia ludzkimi czynnikami zakaźnymi produktów rekombinowanych jest zdecydowanie mniejsze (nie mówi się o istotności statystycznej) niż czynników osoczo pochodnych; brak doniesień o serokonwersji w kierunku HIV, HBV lub HCV dla obecnie stosowanych produktów rekombinowanych; czynniki rekombinowane są lekami z wyboru.
- osoczo pochodne fVIII: rozwinięto liczne techniki unieczynnienia/eliminacji czynników zakaźnych; brak doniesień o serokonwersji w kierunku HIV, HBV lub HCV dla obecnie stosowanych produktów, wciąż istnieje jednak ryzyko przeniesienia HIV-1, HIV-2, HBV, HCV; wobec przypadków przeniesienia parwowirusa B19 i HAV podjęto dodatkowe zabiegi oczyszczające

W rekomendacjach stwierdzono, że dla osób, u których rozwinęły się inhibitory w wysokim mianie, najlepszym wyborem jest indukcja immunotolerancji. Zalecono też natychmiastowe powiadomienie FDA, producenta i CDC w przypadku serokonwersji chorego otrzymującego czynniki krzepnięcia w kierunku każdego krwiopochodnego wirusa.

Zalecenia dla wytwórców i FDA dotyczą w znacznej mierze bezpieczeństwa produktów osoczo pochodnych (np. ograniczenia puli krwi do 15000 dawców w każdej partii), co nasuwa wniosek, że preparaty te są w Stanach Zjednoczonych powszechnie stosowane.

Kolejne zalecenia MASAC dotyczą profilaktyki[19], którą rekomenduje się jako optymalny sposób postępowania u chorych z ciężką hemofilią A lub B. Zaleca się stosowanie czynników rekombinowanych (należy zaznaczyć, że podstawowym zaleceniem jest rozważenie przez chorego i jego rodzinę kwestii finansowych terapii, zgodnie z regułami działania amerykańskiego systemu opieki zdrowotnej, gdzie odpowiedzialność za finansowanie terapii leży po stronie leczonych). Zalecane dawkowanie to: 25-50 UI fVIII/kg m.c. 2-3x/tydz. albo 40-100 UI FIX/KB m.c. 2-3x/tydz.

Na stronie **Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada** (AHCDC) odnaleziono wytyczne diagnostyki i leczenia hemofilii pochodzące z 1997 r., nieodnoszące się do kwestii rodzaju stosowanych produktów czynników krzepnięcia, i sugestie postępowania w przypadku rozwoju inhibitorów z 1999 r. Natomiast Standardy całościowej opieki nad chorymi z hemofilią pochodzące z 2007 r. [16] (w dokumencie brak stwierdzenia o konflikcie interesów poszczególnych autorów; przygotowanie dokumentu było finansowane bezwarunkowo przez Baxter Canada) zawierają

opis warunków świadczenia opieki zdrowotnej zbliżony do zwartego w projekcie rozporządzenia: świadczenie opieki przez wielospecjalistyczny zespół w regionalnych centrach opieki medycznej, 24-godzinny dostęp do opieki medycznej, profilaktyka dla chorych z ciężką hemofilią, zapewnienie leczenia w warunkach domowych, jeśli jest to uzasadnione medycznie. W Kanadzie od 1988 r. prowadzony jest rejestr chorych na hemofilię, rejestracja chorego jest obowiązkowa.

Odnaleziono zalecenia Światowej Federacji ds. Hemofilii (World Federation of Hemophilia, <http://www.wfh.org>) z 2005 r. [15]. W dokumencie zawarto stwierdzenie, że WFH nie rekomenduje konkretnych produktów żadnego konkretnego wytwórcy. W związku z tym w kwestii wyboru konkretnego preparatu czynników krzepnięcia WFH nie ujawnia własnych preferencji pozostawiając kwestie decyzjom lokalnym. Opisano natomiast szczegółowo kwestie jakości i bezpieczeństwa produktów czynników krzepnięcia.

Dawki zalecane w profilaktyce: 25-40 IU/kg m.c. 3x/tydz. w hemofilii A i 2x/tydz. w hemofilii B (z podkreśleniem, że w poszczególnych krajach przyjęte są różne protokoły profilaktyki krwawień). Zauważając fakt, że profilaktyka może być zbyt droga jak na zasoby finansowe biedniejszych krajów, autorzy podkreślają, że jest ona kosztowo efektywna, gdyż oszczędza wydatków na opiekę nad chorymi niesamodzielnymi z powodu rozległego uszkodzenia stawów. W kwestii inhibitorów, monitorowanie u dzieci jest zalecane w odstępach 3-12 miesięcy albo co 10-20 dni ekspozycji na czynnik krzepnięcia, co nastąpi szybciej, przed zabiegami chirurgicznymi i w przypadku nieadekwatnej do leczenia odpowiedzi klinicznej. Inhibitory w wysokim mianie ( $\geq 5$  BU) mają tendencję do utrzymywania się.

Odnaleziono rekomendacje brytyjskie[17 i wersje poprzednie] uaktualnione w 2008 r. W ramach deklaracji potencjalnego konfliktu interesów autorzy ujawnili współpracę z większością światowych producentów czynników krzepnięcia. Zalecenia są oparte na przeglądzie systematycznym i szerokich konsultacjach w środowiskach lekarzy, pielęgniarek, decydentów, producentów; poszczególne dowody zostały ocenione pod względem siły i wiarygodności.

W wytycznych uznano porównywalną skuteczność dostępnych czynników krzepnięcia osoczopochodnych i rekombinowanych i możliwość rejestrowania nowych produktów na podstawie badań ze stosunkowo małą próbą (patrz też 3.1.4.1). Stwierdzono, że badania dotyczące bezpieczeństwa były na ogół wykonywane na niewielkich populacjach i większość danych pochodzi z postmarketingowych działań obserwacyjnych (farmacovigilance).

Wytyczne wskazują na preparaty rekombinowane jako produkty z wyboru, zwłaszcza u chorych wcześniej nieleczonych, jednak nadają temu zaleceniu rangę: level IV, grade C (najniższy możliwy – opinia ekspertów). W przypadku wystąpienia inhibitorów zalecana jest indukcja immunotolerancji.

Zdaniem autorów zaleceń porównanie potencjału indukcji inhibitorów dla preparatów osoczopochodnych i rekombinowanych jest trudne i brak w tym zakresie wiarygodnych danych (patrz też 3.1.4.2). Różnice mogą wystąpić w przypadku konkretnych preparatów, co nakłada konieczność monitorowania chorego, u którego zmieniono preparat czynnika krzepnięcia.

Wytyczne zawierają zestawienie dostępnych w UK produktów z wyszczególnieniem ich cech i procesów produkcyjnych.

Odnaleziono rekomendacje Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation[13] wydane w 2006 r., przygotowane na podstawie dowodów wyszukanych w październiku 2004. Są to rekomendacje bazujące na dowodach (evidence-based) w odróżnieniu od przywoływanych w ich treści wytycznych poprzednich, opartych na opinii ekspertów (consensus-based). Wytyczne spełniają rygorystyczne kryteria poprawnie wykonanej analizy HTA i są najrzetelniej udokumentowane spośród odnalezionych wytycznych.

W zaleceniach znajduje się informacja, że władze Australii zapewniły począwszy od lipca 2004 r. wszystkim chorym z hemofilią A i B nieograniczony dostęp do czynników rekombinowanych fVIII i fIX, w związku z czym wytyczne dotyczą przede wszystkim tych właśnie produktów (pozostałych – tylko w kontekście leczenia innych skaz krwotocznych).

Wytyczne zalecają prowadzenie profilaktyki, przy czym wyróżniają profilaktykę pierwotną: rozpoczynaną przed 2 r.ż. lub po pierwszym krwawieniu do stawów, oraz profilaktykę wtórną – rozpoczynaną po 2 r.ż. lub po kilku wylewach dostawowych. Opowiadają się za rozpoczęciem profilaktyki po wystąpieniu krwawień, aby możliwie oddalić moment rozwoju inhibitorów. Dawki zalecane: 25-40 IU/kg m.c. fVIII co najmniej 3x/tydz. lub 40-60 IU/kg m.c. fIX co najmniej 2x/tydz., na podstawie wyników badania obserwacyjnego grupy 60 chorych obserwowanych przez 25 lat (badanie poziomu IV). W ocenie efektywności profilaktyki nie wykorzystano badań, w których nie dało się oddzielić wyników dla pdfVIII i rfVIII, wykorzystano natomiast przegląd systematyczny badań porównujący preparaty z fVIII pełnej długości (r i pd) i z usuniętą domeną B, wskazujący na większą efektywność tych pierwszych (przy dużej

---

heterogeniczności włączonych badań). Inne uwzględnione badania mierzyły wskaźnik aktywności czynnika we krwi po pojedynczym podaniu preparatu pdFIX i rfIX (laboratoryjny punkt końcowy; badania poziomu II – dobre jakościowo) i efektywność kliniczną profilaktyki vs leczenie na żądanie (liczbę krwawień, wizyt w izbie przyjęć, hospitalizacji, długości hospitalizacji; badania poziomu IV – o ograniczonej wiarygodności), wykazując przewagę profilaktyki nad leczeniem na żądanie.

W przypadku wystąpienia inhibitorów zalecana jest indukcja immunotolerancji, przy czym wytyczne nie opowiadają się za żadnym z różnych stosowanych w Australii protokołów jej przeprowadzania u chorych na hemofilię A. Dla chorych z hemofilią B brak dowodów naukowych skuteczności konkretnego sposobu przeprowadzania indukcji immunotolerancji.

#### 4.2. Dane o kosztach świadczenia i jego elementach składowych

*<zgodnie z art. 31g ust. 2 pkt. 5; przedstawić źródło danych; przedstawić dane uzyskane od ekspertów klinicznych albo z NFZ>*

Patrz 3.3.3

#### 4.3. Finansowanie w innych krajach

*< zgodnie z art. 31g ust. 2 pkt. 6; przedstawić przeszukane źródła, przedstawić warunki finansowania w innych krajach (odszukane rekomendacje dotyczące finansowania), ze szczególnym uwzględnieniem krajów o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Polski (do dookreślenia)>*

Ze względu na fakt, że finansowanie profilaktyki krwawień w hemofilii odbywa się na zasadach innych niż refundacja ogólna, informacji na ten temat nie udało się odnaleźć w rutynowo przeszukiwanych przez analityków źródłach internetowych.

Australia[13] – od lipca 2004 nieograniczony dostęp do czynników rekombinowanych fVIII i FIX dla wszystkich chorych z hemofilią A i B.

Na podstawie piśmiennictwa odszukanego w przygotowaniu analizy AOTM[5] profilaktyka jest finansowana w:

Wielkiej Brytanii

Niemczech

Holandii

USA

Szwecji

## 5. Opinie NFZ i ekspertów, w tym konsultantów krajowych

<jeśli uzyskano, ustawa nie nakłada takiego wymogu>

Do AOTM dotarła **opinia NFZ** w kwestii przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej[10]. Opinia ta brzmi:

[REDACTED]

[REDACTED] zaakceptował opis świadczenia, podkreślając zasadność umieszczenia w nim zapisu o zastosowaniu czynników co najmniej II generacji u chorych dotychczas nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi. Zacytował też opinię [REDACTED]: „W koncentraty 2 generacji rolę stabilizatora rVIII pełnią związki węglowodanowe, które zastąpiły ludzką albuminę. Ponieważ podłoża hodowlane zawierają ludzkie białka (przede wszystkim albuminę), które teoretycznie mogą być źródłem zakażenia, koncentraty 2 generacji są w toku produkcji poddawane dodatkowo procedurze inaktywacji wirusów (S/D). Cena tych koncentratów przewyższa o około 20-30% cenę koncentratów 1 generacji.

Wśród koncentratów 2 generacji szczególnie interesująco prezentuje się rVIII pozbawiony domeny B. Ekspresja nRNA cz. VIII pozbawionego domeny B przez komórki CHO jest 20-krotnie większa od ekspresji mRNA natywnego cz. VIII. Należy podkreślić, że aktywność prokoagulacyjna BDD rVIII w osoczu nie różni się od aktywności prokoagulacyjnej natywnego cz. VIII. Co bardzo ważne, w badaniach klinicznych udowodniono, że tak istotnie zmodyfikowana cząsteczka cz. VIII nie wykazuje zwiększonej immunogenności; częstość występowania przeciwciał wobec BDD rVIII nie różniła się od częstości występowania przeciwciał wobec niezmodyfikowanej cząsteczki rVIII w grupach pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia tych preparatów.” (porównaj 3.1.4.1: w metaanalizie opisanej w [13] str. 79 produkty BDD okazały się gorsze w zapobieganiu krwawieniom przebijającym niż te z łańcuchami pełnej długości)



## 6. Podsumowanie

<ze zwróceniem szczególnej uwagi na zastosowaną metodologię zbierania danych>

Niniejszy raport dotyczy wprowadzenia refundacji świadczenia gwarantowanego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”[2,3]. Oceniane świadczenie różni się od obecnie dostępnymi następującymi kwestiami:

1. W świadczeniu ocenianym, poza modułami profilaktyki krwawień pierwotnej i wtórnej, dodano moduł wywoływania tolerancji immunologicznej
2. W świadczeniu ocenianym zamiast sztywno określonych dawek czynników krzepnięcia VIII i IX wprowadzono zakresy dawek, uelastyczniając sposób leczenia.
3. Wprowadzono zmiany w zestawie badań wykonywanych w kwalifikacji do leczenia i w monitorowaniu
4. Zmieniono zasady organizacji udzielania świadczenia.
5. Sprecyzowano określenie rodzaju czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce krwawień: chorzy leczeni dotychczas czynnikami osoczopochodnymi oraz leczeni w ramach profilaktyki wtórnej, a także potrzebujący osłony przy zakładaniu centralnego dostępu żylnego, otrzymują czynniki osoczopochodne. Chorzy nowo włączani do programu, którzy wcześniej nie otrzymywali czynników osoczopochodnych, leczeni są preparatami rekombinowanymi minimum II generacji.

Tryb przygotowania niniejszego raportu nie pozwolił na wykonanie przeglądu systematycznego i pełnych analiz HTA (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet), oparto się więc na dowodach wtórnych, w tym zwłaszcza na zagranicznych wytycznych postępowania u chorych z hemofilią. Odnaleziono 7 wytycznych, w tym światowe, europejskie i polskie. Najrzetelniej opracowanymi zgodnie z metodologią HTA wytycznymi są wytyczne australijskie[13] z 2006 r. W raporcie przytoczono też wyniki jednej analizy efektywności klinicznej dla stosowania profilaktyki vs leczenie na żądanie (UK[22]) oraz wykonanej w Agencji w 2008 r. analizy minimalizacji kosztów dla procedury indukcji immunotolerancji.

Odnalezione dane prowadzą do następujących wniosków:

1. oceniany projekt świadczenia gwarantowanego – w zakresie proponowanego postępowania, dawkowania i zasad organizacji udzielania świadczenia jest zgodny z zaleceniami światowymi, europejskimi, polskimi i pochodzącymi z innych krajów;
2. leczenie profilaktyczne chorych z hemofilią A i B jest skuteczne klinicznie i wpływa istotnie na poprawę zdrowia i jakości życia chorych; jest to leczenie bardzo kosztowne, dlatego wytyczne o zasięgu szerszym niż krajowy nie formułują zaleceń co do rodzaju stosowanych w nim preparatów ani czasu jego trwania; niektóre zalecenia zagraniczne informują o udostępnieniu chorym w poszczególnych krajach preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia;
3. w przypadku pojawienia się w trakcie profilaktyki inhibitorów zalecane jest przeprowadzenie odczulania, które pozwoliłoby choremu wrócić do profilaktyki; stosowane są różne protokoły odczulania; analiza minimalizacji kosztów wykonana w Agencji w 2008 roku wykazała kosztową opłacalność protokołu niskodawkowego (w perspektywie do 18 r.ż. przy stosowaniu czynników osoczopochodnych);
4. odnaleziona analiza efektywności kosztów dla systemu brytyjskiego wykazała tylko 13% szansę na kosztową efektywność profilaktyki przy progu refundacji 30 000 funtów, ale była wykonana przy założeniu całościowej profilaktyki;
5. na podstawie odnalezionych i przedstawionych tu danych nie da się rozstrzygnąć kwestii podobieństwa/różnicy skuteczności preparatów osoczopochodnych i rekombinowanych; brak też twardych danych świadczących o przewadze czynników rekombinowanych nad osoczopochodnymi. Na przykład w wytycznych brytyjskich[17] zalecono użycie produktów rekombinowanych raczej niż osoczopochodnych, zwłaszcza u chorych wcześniej nieleczonych, jednak nadano temu zaleceniu rangę: level IV, grade C (najniższy możliwy – opinia ekspertów);
6. zalecenia dotyczące stosowania produktów rekombinowanych opierają się na trudnych doświadczeniach z przeszłości, kiedy czynniki osoczopochodne były źródłem masowych zakażeń; obecnie stosowane czynniki osoczopochodne nie niosą zagrożenia zakażeniem HIV, HBV, HCV, nie wykluczają natomiast całkowicie ryzyka związanego z zakażeniem HAV i parwowirusem B19 (wirusami bezotoczkowymi). Niejasny (choć niewykazany) jest związek czynników osoczopochodnych z vCJD (wariantowym czynnikiem przenoszącym chorobę Creutzfeldta-Jakoba) oraz zagrożenie nieznanymi jeszcze czynnikami zakaźnymi.

---

Na podstawie danych i obliczeń NFZ przedstawiono oszacowanie kosztów generowanych przez oceniane świadczenie.  
Z szacunków NFZ wynika, że



Z pisma NFZ





## 7. Piśmiennictwo

<załączniki, w tym pismo zlecające, opinie ekspertów, opinia NFZ, odszukane dowody naukowe>

1. Pismo zlecające MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 z 3.11.2009 r
2. Załącznik do pisma MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 z 3.11.2009 r
3. Pismo uściślające opis świadczenia MZ-PLE-460-9850-1/EM/09 z 20.11.2009
4. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 30.08.2009.  
[REDAKTION]
6. Protokół z posiedzenia 19/2008 Rady Konsultacyjnej w dniu 8 grudnia 2008 roku Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych  
[REDAKTION]
8. Protokół z posiedzenia 20/2008 Rady Konsultacyjnej w dniu 22 grudnia 2008 roku Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych
9. Komunikat w sprawie opinii RK dotyczącej indukcji tolerancji immunologicznej u dzieci chorych na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora (dostępny na [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))
10. Pismo NFZ/CF/DGL/2009/073/0399/W/21788/PIM z 20.11.2009 r do Ministra Zdrowia, do wiadomości Prezesa AOTM
11. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Acta Haematologica Polonica 2008;39(3):537-564.
12. Windyga J, Łopaciuk S, Stefańska E, Klukowska A. Hemofilia i pokrewne skazy krwotoczne w Polsce. Pol Arch Med. Wewn., 2005;113(6):562-569
13. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. Australia Health Ministers' Advisory Council. June 2006 <http://www.nba.gov.au/guidelines/>
14. Colvin BT, Astermark J, Fischer K et al. European principles of haemophilia care. Haemophilia 2008;14:361–374
15. World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. ©WFH, 2005 [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis\\_and\\_Treatment/Guidelines\\_Mng\\_Hemophilia.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf)
16. Canadian comprehensive care standards for hemophilia and other inherited bleeding disorders. First edition, June 2007, [http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612\\_1.pdf](http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf)
17. UK Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO). Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. Haemophilia 2008;14:671-684.
18. MASAC Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised March 2009). MASC Document #190 Copyright 2009 National Hemophilia Foundation. <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=57&contentid=693>
19. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding) (Nov 2007) MASC Document #179 Copyright 2009 National Hemophilia Foundation. <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=57&contentid=1007>
20. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMEA, London, 23 July 2009. Doc. Ref. EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009
21. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. EMEA, London, 23 July 2009. Doc. Ref. EMEA/CHMP/BPWP/144552/2009
22. Miners A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. Haemophilia 2009;15:881–887  
[REDAKTION]

- 
24. Pismo NFZ/CF/DGL/2009/073/0408/W/22386/PIM z 27.11.2009 r do Ministra Zdrowia, do wiadomości Prezesa AOTM