



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 15/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009r.
w sprawie zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia
„Zapobieganie krwawieniom u dzieci
z hemofilią A i B”, realizowanego w ramach terapeutycznego
programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia: *program zdrowotny NFZ - zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B* z wyłączeniem różnicowania czynników krzepnięcia w zależności od technologii otrzymywania.

Uzasadnienie stanowiska

Przedstawiony program terapeutyczny spełnia oczekiwania w zakresie organizacji opieki i zaopatrzenia w odpowiednie czynniki krzepnięcia pacjentów z hemofilią A i B. Zaproponowane zmiany miały na celu dostosowanie poprzednich przepisów do obecnych warunków praktyki klinicznej i poszerzenie dostępu do oferowanych świadczeń. Jednakże, obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących przewagi czynników rekombinowanych nad osoczo pochodnymi, a różnica w bezpieczeństwie ich stosowania pozostaje nadal w sferze hipotez, natomiast ich koszty różnią się diametralnie i zmieniają się dynamicznie. Rada nie może więc jednoznacznie wskazać jednej grupy czynników krzepnięcia jako bardziej skutecznych i opłacalnych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09), przekazanego do Agencji Oceny Technologii Medycznych w dniu 4 listopada 2009r., uszczegółowionym pismem Ministra Zdrowia z dnia 20 listopada 2009r. (znak pisma: MZ-PL-460-9850-1/EM/09).

Problem zdrowotny

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 częstości, 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 wrodzonych skaz krwotocznych.¹

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, z tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, śródczaszkowe, pourazowe i po zabiegach operacyjnych oraz krwiomocz.²

Koncentraty czynników krzepnięcia mogą wywoływać odpowiedź układu immunologicznego, z wytwarzaniem przeciwciał skierowanych przeciwko podawanym czynnikom, które hamują ich aktywność (tzw. krążące antykoagulanty). Krążące przeciwciała powodują degradację



podawanych czynników krzepnięcia, co osłabia ich działanie, pomimo zwiększania dawek koncentratów czynników krzepnięcia.¹

Dane Narodowego Centrum Krwi z lipca 2008 mówią o 425 chorych na hemofilię A i 92 chorych na hemofilię B do 18 r.ż., czyli kwalifikujących się do objęcia programem profilaktyki. Chorych na ciężką hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora jest 36 (oraz 1 chory na ciężką hemofilię B z inhibitorem).³

Obecny standard kliniczny

Obecny standard kliniczny zawiera się w świadczeniu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” wprowadzonym 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.. Świadczenie rozbito na 2 moduły, różniące się wielkością dawki czynników krzepnięcia: profilaktyka pierwotna i profilaktyka wtórna – po wystąpieniu wylewów do stawów. Udzielanie świadczenia przerywano z chwilą ukończenia przez chorego 18 r.ż., albo w przypadku stwierdzenia obecności inhibitora.¹

Opis świadczenia

Zmiany w świadczeniu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” wprowadzonym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 30 sierpnia 2009 obejmą następujące obszary^{4,5}:

- dodano moduł dotyczący wywoływania tolerancji immunologicznej u wszystkich chorych na hemofilię powikłaną nowo powstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem)
- wprowadzono elastyczny system dawkowania czynników krzepnięcia
- wprowadzono zmiany w zestawie badań wykonywanych, w celu kwalifikacji i monitorowania leczenia
- zmieniono zasady organizacji udzielania świadczenia, wprowadzając regionalne centra leczenia hemofilii (jedno na kilka województw) i centra lokalne (jedno na kilka powiatów)
- zmieniono zasady stosowania czynników krzepnięcia: chorzy leczeni dotychczas czynnikami osoczopochodnymi oraz leczeni w ramach profilaktyki wtórnej, a także potrzebujący osłony przy zakładaniu centralnego dostępu żylnego, otrzymają czynniki osoczopochodne, natomiast chorzy nowo włączani do programu, którzy wcześniej nie otrzymywali czynników osoczopochodnych, leczeni będą preparatami rekombinowanymi minimum II generacji.

Efektywność kliniczna

Zaproponowane zmiany, poza ostatnią, mają na celu zwiększenie dostępności pacjentów do świadczenia.⁶

Brak jest obecnie wiarygodnych danych na praktyczną różnicę w skuteczności klinicznej osoczopochodnych i rekombinowanych czynników krzepnięcia, zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu ostrych epizodów krwawień. Ich skuteczność, oceniana klinicznymi punktami końcowymi, jest porównywalna. Niektóre badania wskazują na pewną przewagę jednych preparatów nad innymi, gdy efektywność mierzona jest wskaźnikami laboratoryjnymi.^{6,7,8}

Bezpieczeństwo stosowania

Brak jest obecnie rozstrzygających danych na realnego zagrożenia życia pacjentów leczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia. Od czasu wprowadzenia nowoczesnych metod obróbki osocza, nie zanotowano u leczonych zakażeń HIV i tylko nieliczne zakażenia HBV i HCV. Mimo tych działań, niektórych czynników zakaźnych nie udaje się całkowicie wyeliminować (np. zdarza się przetrwanie wirusów bezotoczkowych HAV, parwowirusa B19 i prionów).⁸

Eksperci zwracają się jednak tu tezie o wyższym bezpieczeństwie czynników rekombinowanych, powstających bez udziału ludzkich białek – w praktyce są to preparaty II i III generacji.^{6,8}

Brak jest obecnie rozstrzygających danych na temat ryzyka wystąpienia inhibitora w zależności od typu stosowanych czynników krzepnięcia.⁸

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Brak jest obecnie wiarygodnej analizy ekonomicznej, porównującej stosowanie czynników osoczo pochodnych i rekombinowanych w terapii hemofilii.

Zgodnie z analizami wpływu na budżet płatnika publicznego, przedstawionymi przez NFZ, przyjęcie wszystkich wymienionych zmian w analizowanym świadczeniu wiązałoby się ze wzrostem wydatków do ok. 130-170 milionów złotych w roku 2010 oraz, dodatkowo, ok. 3-7 milionów złotych na leczenie nowych pacjentów jedynie czynnikami rekombinowanymi co najmniej drugiej generacji. Główny wpływ na wzrost wydatków płatnika miałoby zwiększenie dostępności do leczenia poprzez rozwinięcie kosztownego systemu dostaw domowych czynników krzepnięcia.⁹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna rekomenduje zaproponowane zmiany, zwiększające dostępność do leczenia pacjentów z hemofilią A i B. Natomiast Rada nie rekomenduje zmian dotyczących stosowania innych typów czynników krzepnięcia w zależności od momentu włączenia pacjenta do programu, motywując swoją decyzję brakiem podstaw naukowych, etycznych oraz ekonomicznych takiego postępowania.

Piśmiennictwo:

1. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 30.08.2009
2. 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.
3. Farkowski M, Zawada A. Aneks do Analizy Wstępnej „Indukcja immunotolerancji u dzieci chorych na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora”
4. Załącznik do pisma MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 z 3.11.2009
5. Pismo uściślające opis świadczenia MZ-PLE-460-9850-1/EM/09 z 20.11.2009
6. Stanowisko eksperckie Pani Agnieszki Beniuk-Patoły, Dyrektora Narodowego Centrum Krwi
7. Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. Australia Health Ministers' Advisory Council. June 2006
8. 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.
9. Analiza przekazana pismem NFZ/CF/DGL/2009/073/0408/W/22386/PIM z dnia 27 listopada 2009r.