

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. Wybór leku dla pacjenta powinien być poprzedzony omówieniem korzyści i potencjalnego ryzyka jego stosowania. Pacjent oraz opiekun prawny muszą zostać poinformowani o konsekwencjach wyboru leczenia. 1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień 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. 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 ultrapredłużonym działaniu oraz emicizumab. 1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych	1. Pierwotna profilaktyka krwawień 1) czynnik VIII osoczopochodny, czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu: a) dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie); b) dzieci powyżej 2. roku życia – 140-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie). 2) czynnik IX osoczopochodny: 100-400 j. m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie). 3) czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu: 120-480 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie). 4) efanezoktokog alfa: 50 j.m./kg m.c. raz na tydzień Dawkowanie może zostać ustalone indywidualnie przez lekarza	1. Kwalifikacja do leczenia W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania: 1) badania przesiewowe: a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), b) czas protrombinowy (PT), c) czas trombinowy (TT); 2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym; 3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCO), XI, XII; 4) antygen czynnika von Willebranda (vWFAg); 5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen); 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) 7) morfologia krwi. 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

dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczipochodnymi (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 ultrapredłużonym 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. – osoczipochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultrapredłużonym działaniu; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultrapredłużonym 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 $\leq 5\%$ 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. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilie A	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 osoczipochodny: 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 osoczipochodny, czynnik IX rekombinowany, czynnik IX	leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z 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 anti-HBs; 3) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatnich przeciwciała anti-HBc, DNA HBV; 4) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV; 5) przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV; 6) USG naczyń w okolicy dościa żylnego, nie rzadziej niż raz w roku; 7) badanie ogólne moczu; 8) ocena układu ruchu za pomocą skali HJHS.
---	--	---

lub B, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów. Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – emicizumab oraz koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX: 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczipochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultrapredłużonym działaniu, lub emicizumab; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultrapredłużonym działaniu, lub emicizumab. 2.2. 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. – osoczipochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultrapredłużonym działaniu; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultrapredłużonym działaniu. 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 $\leq 5\%$ 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.	rekombinowany o przedłużonym działaniu: 120-400 j.m./kg m. c., na 28 dni (4 tygodnie). 4) efanezoktokog alfa: 50 j.m./kg m.c. raz na tydzień Dawkowanie może zostać ustalone indywidualnie przez lekarza 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. 3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu: 3.1. Dawkowanie czynnika VIII:	2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań: 1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); 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) - w przypadku leczenia moroktokogiem alfa do oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego; - w przypadku leczenia efanezoktokogiem alfa do oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę koagulacyjną jednostopniową z zastosowaniem odpowiedniego odczynnika do pomiaru APTT; - w przypadku leczenia emicizumabem do oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę chromogenną. 2.4. Oznaczanie inhibitora (nie dotyczy pacjentów otrzymujących profilaktykę z zastosowaniem emicizumabu) 1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach; 2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy; 3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny; 4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w
--	--	---

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). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej. 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. Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18. roku życia: 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; 2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r. 4. Kryteria wyłączenia Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o	1) pierwsza doba: 40 do 70 j.m./kg m. c., co 8 godzin; 2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 j.m./ kg m. c., co 12 godzin; 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c.; 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m. c. 3.1.1 Dawkowanie efanezoktokogu alfa: 1) zalecana pojedyncza dawka 50 j.m./kg 2) można rozważyć podanie dodatkowej dawki/dawek zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Dawkowanie może zostać ustalone indywidualnie przez lekarza prowadzącego. 1.2. Dawkowanie czynnika IX osoczopochodnego: 1) pierwsza doba: 50 do 80 j.m./kg m. c., co 12 godzin; 2) od drugiej do piątej doby: 40 do 60 j.m./ kg m. c., co 12 godzin; 3) szósta doba jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c.; 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg m. c. 1.3. Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego, czynnika IX	dotychczasowej dawce. W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem. 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). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 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; 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.
--	--	--

mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy). 5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta – uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony): 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; 2) ukończenie 18 roku życia. 6. Określenie czasu leczenia w programie 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. W przypadku braku skuteczności leczenia, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania leku, Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzję o jego zmianie w ramach programu lekowego.	rekombinowanego o przedłużonym działaniu: 1) pierwsza doba: 40 do 120 j.m./kg m. c., co 12 godzin; 2) od drugiej do piątej doby: 30 do 80 j.m./ kg m. c., co 12 godzin; 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c.; 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg m. c. 1.4. Dawkowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX połączonego z rekombinowaną albuminą w leczeniu okołozabiegowym: 1) pierwsza dawka czynnika IX, 50-100 j.m. / kg mc. przed zabiegiem; 2) powtarzać przez pierwszy tydzień co 24-72 godz. w dawce 50-100 j/kg mc.; 3) trzecia dawka w dniu zdjęcia szwów, 50 - 80 j.m./ kg mc. (10 -14 doba). 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.	
---	--	--

