Załącznik B.15.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.  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. 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 ultraprzedłużonym działaniu oraz emicizumab.   * 1. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia.   Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym, lub ultraprzedłużonym działaniu, oraz emicizumab.   * 1. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio,czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:      + 1. dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu;        2. dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu.   2. Zapewnienie emicizumabu dla dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z umiarkowaną postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII > 1% i ≤ 5% normy z ciężkim fenotypem krwotocznym definiowanym jako ogólna liczba krwawień w ciągu 12 miesięcy ≥5 i/lub liczba krwawień do stawów ciągu 12 miesięcy ≥3.  1. **Moduł wtórnej profilaktyki krwawień**    1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię A 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. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu, lub emicizumab;       2. dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu, lub emicizumab.   1. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:      + 1. dla grupy określonej w ust. 1.1. – osoczopochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu;        2. dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowanych minimum drugiej generacji lub rekombinowanych o przedłużonym lub ultraprzedłużonym działaniu.   2. Zapewnienie emicizumabu dla dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia, z umiarkowaną postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII > 1% i ≤ 5% normy z ciężkim fenotypem krwotocznym definiowanym jako ogólna liczba krwawień w ciągu 12 miesięcy ≥5 i/lub liczba krwawień do stawów ciągu 12 miesięcy ≥3.  1. **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.  1. **Kryteria wyłączenia**   Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).   1. **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. ukończenie18 roku życia. 2. **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 przeciwskazań do stosowania leku, Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzję o jego zmianie w ramach programu lekowego. | 1. **Pierwotna profilaktyka krwawień**    * + 1. czynnik VIII osoczopochodny, czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:           1. dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);           2. 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).   * + - 1. czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu:   120-480 j.m./kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).   * + - 1. efanezoktokog alfa:   50 j.m./kg m.c. raz na tydzień  Dawkowanie może zostać ustalone indywidualnie przez lekarza prowadzącego.   * + - 1. 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.   1. **Wtórna profilaktyka krwawień**    * + 1. czynnik VIII osoczopochodny:           1. dzieci do ukończenia 2. roku życia, 200-700 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);           2. 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).   * + - 1. czynnik IX osoczopochodny, czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu:   120-400 j.m./kg m. c., na 28 dni (4 tygodnie).   * + - 1. efanezoktokog alfa:   50 j.m./kg m.c. raz na tydzień  Dawkowanie może zostać ustalone indywidualnie przez lekarza prowadzącego.   * + - 1. 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.   1. **U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego**, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:    1. Dawkowanie czynnika VIII:       * 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. 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.   2. Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego, czynnika IX 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.   3. 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. | 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:          1. czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),          2. czas protrombinowy (PT),          3. 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 leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.   1. **Monitorowanie leczenia**     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.   1. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.   Badania w monitorowaniu leczenia:   * + - 1. aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;       2. obecność przeciwciał anty-HBs;       3. obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anty-HBS), u dodatnich przeciwciała anty-HBc, DNA HBV;       4. przeciwciała anty-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;       5. przeciwciała anty-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;       6. USG naczyń w okolicy dojścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;       7. badanie ogólne moczu;       8. ocena układu ruchu za pomocą skali HJHS.   1. 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.   * 1. Oznaczanie inhibitora (nie dotyczy pacjentów otrzymujących profilaktykę z zastosowaniem emicizumabu)      + 1. do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdych 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 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).   1. **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. |