



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 183/2016 z dnia 27 czerwca 2016 roku

w sprawie dostępnych dowodów naukowych dla schematów dawkowania czynników krzepnięcia finansowanych ze środków publicznych w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie technologię medyczną „Czynniki krzepnięcia stosowane w leczeniu hemofilii A i B oraz pokrewnych skaz krwotocznych”, w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018.*

#### Uzasadnienie

*Program dotyczy profilaktyki i leczenia skaz krwotocznych spowodowanych niedoborem osoczowych czynników krzepnięcia, najczęściej wrodzonych i genetycznie uwarunkowanych (rzadziej nabytych), z których najczęstszymi są hemofilia A, choroba von Willebranda i hemofilia B. W Polsce choruje na nie odpowiednio: 2263, 378 i 1394 chorych. Całkowita liczba chorych ze skazami krwotocznymi wynosi 4623.*

*Dowody naukowe wskazują na dużą skuteczną kliniczną i praktyczną koncentratów czynników krzepnięcia oraz rekombinowanych czynników krzepnięcia (znacznie droższych). Leczenie hemofilii polega na uzupełnianiu brakującego czynnika krzepnięcia. Stosuje się leczenie „na żądanie”, w czasie epizodów klinicznie ewidentnych krwawień oraz profilaktykę.*

*Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma uniwersalnego sposobu dawkowania preparatów czynników krzepnięcia i podkreślają potrzebę indywidualizowania terapii i dostosowania jej do każdego chorego. Leczenie na żądanie dawkowane jest więc indywidualnie, m.in. biorąc pod uwagę: genotyp krwotoczny, wiek, masę ciała i aktywność pacjenta, rodzaj krwawienia i nasilenie objawów, historię choroby, dostępność czynników krzepnięcia, parametry farmakokinetyczne, odpowiedź kliniczną u danego pacjenta itp.*

*W przypadku innych skaz krwotocznych nie ma dostępnych schematów dawkowania, w związku z czym nie jest możliwe wskazanie najbardziej skutecznego i bezpiecznego schematu dawkowania.*



Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne powołuje się na wytyczne PTHiT z 2008 r (zaktualizowane w 2016 w odniesieniu do postępowania w hemofilii A i B niezmodyfikowane w odniesieniu do leczenia w przypadku powstałego inhibitora w hemofilii) wskazując możliwe schematy dawkowania czynników krzepnięcia krwi w oparciu o dowody naukowe.

W leczeniu hemofilii powikłanej wytworzeniem inhibitora dąży się do wywoływania tolerancji immunologicznej stosując koncentraty czynnika VIII lub IX w połączeniu z lekami o działaniu immunosupresyjnym. Tolerancję uzyskuje się u prawie 90% pacjentów, ale wysokie miano inhibitora i późne jego wykrycie oraz przerywanie terapii, wydłużają czas leczenia i zmniejszają jego efektywność.

W profilaktyce stosuje się co najmniej dwa schematy dawkowania brakującego czynnika krzepnięcia:

- niskodawkowy (holenderski): mediana dawki 46 IU/kg m.c. (IQR: 34-55) na tydzień, mediana liczby infuzji tygodniowo 3,0 (IQR: 2,5-3,0).
- wysokodawkowy (szwedzki) mediana dawki wyniosła 88 IU/kg m.c. (IQR: 61-113) na tydzień, mediana liczby infuzji tygodniowo wyniosła 3,3 (IQR: 1,6-3,5).

Roczna liczba krwawień była istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów stosujących schemat szwedzki (wyższa dawka) w porównaniu do grupy pacjentów stosujących schemat holenderski (niższa dawka) (mediana 0,5 vs 2,8). Podobną przewagę schematu szwedzkiego uzyskano w odniesieniu do rocznej liczby krwawień dostawowych (mediana 1,3 vs 0 krwawień dostawowych na rok,  $p < 0,01$ ).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktycznie dłużej trwającego rekombinowanego czynnika VIII (BAY 81-897) u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A porównano w badaniu LEOPOLD II (publikacja Kavakli 2015) w dwóch schematach dawkowania:

- wysokodawkowej 30-40 j.m./kg 3 razy w tygodniu;
- niskodawkowej 20-30 j.m./kg 2 razy w tygodniu.

W grupie pacjentów otrzymujących profilaktykę 2 razy w tyg. mediana rocznej liczby krwawień była wyższa w czasie pierwszych 6 mies. obserwacji (4,1) porównaniu do kolejnych 6. miesięcy obserwacji (1,1). W czasie drugiego, 6. miesięcznego okresu obserwacji, mediana rocznej liczby krwawień w grupie pacjentów otrzymujących profilaktykę 2 razy w tyg. była porównywalna z grupą otrzymującą profilaktykę 3 razy w tyg. (1,1 vs 2,0 na rok). Wskazuje to na wystarczającą skuteczność profilaktyki niskodawkowej. U żadnego pacjenta nie zaobserwowano rozwoju inhibitora FVIII. Powikłaniem stosowania

*preparatów osocza krwi, zawierających czynniki krzepnięcia, jest możliwość wytworzenia przeciwciał.*

*Roczne szacowane koszty przypadające na dorosłego pacjenta wynoszą dla:*

- czynników osoczopochodnych od około 35 tys. zł do 97 tys. zł w przypadku stosowania schematu holenderskiego (niższe dawki) oraz od około 73 tys. zł do 154 tys. zł w przypadku zastosowania schematu szwedzkiego (wyższe dawki);*
- czynników rekombinowanych od około 184 tys. zł do 507 tys. zł w przypadku stosowania schematu holenderskiego (niższe dawki) oraz od około 382 tys. zł do 805 tys. zł w przypadku zastosowania schematu szwedzkiego (wyższe dawki).*

*Leczenie koncentratami czynników krzepnięcia jest skuteczne i bezpieczne. Zuwagi na bardzo wysoki koszt preparatów rekombinowanych, należy preferować preparaty krwiopochodne czynników krzepnięcia, ograniczając stosowanie czynników rekombinowanych do sytuacji wyjątkowych, takich jak alergia.*

#### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie IK 536252z dnia 28.04.2016 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie dostępnych dowodów naukowych w celu określenia skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania, efektywności kosztowej czynników krzepnięcia finansowanych ze środków publicznych w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania, nr OT.434.26.2016, „Leczenie chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne”. Data ukończenia: 20.06.2016 r.